

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 mars 2017
a fait l'objet d'une audition le 21 juin 2017.
L'avis définitif a été adopté le 5 juillet 2017.*

vénetoclax**VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé**

B/14 (CIP : 34009 300 778 5 6)

VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé

B/7 (CIP : 34009 300 778 8 7)

VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé

B/7 (CIP : 34009 300 778 9 4)

B/14 (CIP : 34009 300 779 0 0)

B/112 (CIP : 34009 300 779 1 7)

Laboratoire AbbVie France

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | L01XX52 (Autres antinéoplasiques) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. » |

| | |
|---------------------------------------|---|
| SMR | <p>Important uniquement dans le traitement de la LLC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ; - en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p> |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des pourcentages de réponse globale élevés issus d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 64 patients, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique, non négligeable, - du risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients, - du besoin médical important dans les situations d'échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, <p>la Commission considère que VENCLYXTO, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p> <p>La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés au paragraphe 06 du présent document.</p> |
| ISP | <p>VENCLYXTO, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, dans l'ensemble de ses indications.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée (1^{ère} ligne) et chez des patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, en raison :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données très limitées qui reposent sur 5 patients, issus d'une cohorte de tolérance, et vraisemblablement tous éligibles à l'ibrutinib au regard des critères inclusion/non inclusion de l'étude M13-982 ; - du risque de syndrome de lyse tumorale observé à l'instauration du traitement malgré le schéma de titration sur 5 semaines pouvant nécessiter des hospitalisations ; - du profil de tolérance marqué notamment par des troubles hématologiques (neutropénies) ; - de la présence d'une alternative disposant d'une AMM chez les patients inéligibles à ibrutinib (idelalisib + rituximab) ; - de la difficulté à identifier des patients qui seraient inéligibles à idelalisib + rituximab et donc de facto à ibrutinib (cf AMM de idelalisib + rituximab) ; <p>la Commission considère que vénétoclax, en monothérapie, n'a pas de place dans cette indication.</p> <p>Dans la LLC avec délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.</p> <p>Dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.</p> |
| Recommandations | <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande qu'une hospitalisation, a minima, le jour de</p> |

l'administration par voie orale de la première dose de vénétoclax soit réalisée pour l'ensemble des patients en raison du risque de syndrome de lyse tumorale.

► **Demandes de données**

En raison des données d'efficacité et de tolérance très préliminaires à ce jour, la Commission réévaluera VENCLYXTO dans un délai maximal de 1 an avec les données sollicitées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (données de suivi de l'étude M14-032).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------------|-----|------------------|------|-------------------------|-------|-------------------------|---------|------------|
| AMM | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 05/12/2016</p> <p>AMM conditionnelle avec l'engagement de fournir les résultats de l'étude M14-032 évaluant l'efficacité et la sécurité du vénétoclax chez les patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B avant mars 2018.</p> <p>L'AMM est associée à un Plan de Gestion de Risque (PGR) avec mise en place d'une étude de sécurité post-autorisation (étude MURANO). Cette étude a pour objectif de confirmer le profil de tolérance et évaluer le risque de syndrome de Richter en comparant le vénétoclax en association avec le rituximab versus la bendamustine en association avec le rituximab chez les patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire (mars 2018).</p> | | | | | | | | | | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin (6 décembre 2012)</p> <p>L'AMM a été précédée d'une ATU de cohorte octroyée le 19/08/2016 et d'ATU nominatives aussi bien dans la LLC (avant l'ATU de cohorte) que dans d'autres indications.</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> | | | | | | | | | | |
| Classification ATC | <table border="0"> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L01</td> <td>Antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01X</td> <td>Autres antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01XX</td> <td>Autres antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01XX52</td> <td>Vénétoclax</td> </tr> </table> | L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs | L01 | Antinéoplasiques | L01X | Autres antinéoplasiques | L01XX | Autres antinéoplasiques | L01XX52 | Vénétoclax |
| L | Antinéoplasiques et immunomodulateurs | | | | | | | | | | |
| L01 | Antinéoplasiques | | | | | | | | | | |
| L01X | Autres antinéoplasiques | | | | | | | | | | |
| L01XX | Autres antinéoplasiques | | | | | | | | | | |
| L01XX52 | Vénétoclax | | | | | | | | | | |

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 3 situations cliniques de LLC :

- en présence d'une délétion 17p ou mutation TP53
 - en 1^{ère} ligne voire 2^{ème} ligne et plus chez les patients « inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».
 - en 2^{ème} ligne et plus chez les patients « en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».
- en l'absence de délétion 17p ou mutation TP53, en 3^{ème} ligne et plus, chez les patients en « échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».

Le vénétoclax est le premier inhibiteur de BCL-2 (BH3 mimétiques). Il s'agit d'une protéine anti apoptotique qui est fréquemment surexprimée notamment dans les leucémies lymphoïdes chroniques. L'inhibition de BCL-2 par VENCLYXTO entraîne le relargage de protéines pro-apoptotiques et déclenche l'apoptose des cellules malignes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg, comme il est indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose

| Semaine | Dose quotidienne de Venclyxto |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |
| 4 | 200 mg |
| À partir de la semaine 5 | 400 mg |

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumorale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale

Venclyxto peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose.

Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités. Les patients ayant une masse tumorale importante [par exemple ganglion d'un diamètre ≥ 5 cm ou nombre élevé de lymphocytes circulants ($\geq 25 \times 10^9/L$)] ont un risque accru de SLT en début de traitement par vénétoclax. La diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 80 mL/min) augmente encore ce risque. Le risque peut diminuer au fur et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.4 du RCP).

Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées. Les mesures prophylactiques présentées ci-dessous doivent être suivies. Des mesures plus intensives doivent être mises en place lorsque le risque global augmente.

Hydratation

Les patients doivent être suffisamment hydratés au cours de la phase de titration de dose afin de réduire le risque de SLT. Il doit être demandé aux patients de boire suffisamment d'eau pendant toute la phase de titration en commençant 2 jours avant la première dose. Il doit être en particulier demandé aux patients de boire 1,5 à 2,0 L d'eau par jour, en commençant deux jours avant la

première dose et deux jours avant chaque augmentation de dose. Des solutés intraveineux doivent être administrés s'ils sont indiqués en fonction du risque global de SLT, ou chez les patients qui ne peuvent pas maintenir un niveau d'hydratation suffisant par voie orale.

Agents hypo-uricémiants

Des agents hypo-uricémiants doivent être administrés 2 à 3 jours avant le début du traitement par vénétoclax chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé ou présentant un risque de SLT. Leur administration peut être poursuivie pendant la phase de titration de dose.

Analyses biologiques

Pré-dose : Chez tous les patients, les paramètres biochimiques sanguins doivent être mesurés avant la première dose pour évaluer la fonction rénale et corriger les anomalies préexistantes. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être évalués à nouveau avant chaque augmentation de dose pendant la phase de titration de dose.

Post-dose : Chez les patients à risque de SLT, les paramètres biochimiques sanguins doivent être contrôlés 6 à 8 heures, et 24 heures après la première dose de vénétoclax. Les anomalies électrolytiques doivent être aussitôt corrigées. La dose suivante de vénétoclax ne doit être administrée que lorsque les résultats des paramètres biochimiques sanguins à 24 heures ont été évalués. Le même calendrier de surveillance doit être suivi à l'instauration de la dose de 50 mg, puis pour les patients toujours considérés comme des patients à risque, lors des augmentations de dose.

Hospitalisation

En fonction de l'évaluation par le médecin, certains patients, en particulier ceux qui présentent un risque plus élevé de SLT, peuvent nécessiter une hospitalisation le jour de la première dose de vénétoclax pour mettre en place une prophylaxie et une surveillance plus intensives pendant les 24 premières heures (voir rubrique 4.8 du RCP). Une hospitalisation doit être envisagée à chaque augmentation de dose en fonction du risque réévalué.

Modifications posologiques en cas de syndrome de lyse tumorale

Si un patient présente des modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, l'administration de la dose de vénétoclax du lendemain doit être suspendue. En cas de résolution dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose, le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose. En cas d'événements de SLT clinique ou de modifications des paramètres biochimiques sanguins persistant plus de 48 heures avant leur résolution, le traitement doit être repris à une dose réduite (voir Tableau 2). Lors de la reprise du traitement après une interruption liée à un SLT, les instructions pour la prophylaxie du syndrome de lyse tumorale doivent être suivies (voir « Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale » ci-dessus) [...] »

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

En 2012, en France, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire (LL), dont 60% survenant chez l'homme¹. La LLC est une maladie du sujet âgé, avec un âge médian des patients au diagnostic de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44% des cas sont observés chez des patients de plus de 75 ans.

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2015.

La LLC peut se transformer, dans 3 à 10% des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter. Dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

La classification de Binet permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans²,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane de 5 à 8 ans³,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 4 ans.

La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 est associée à un pronostic défavorable, en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie^{4,5}. Chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30%⁶.

Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), en l'absence d'activité de la maladie, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Lorsqu'un traitement est entrepris, le choix dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique, de l'état général du patient et des traitements antérieurs. Les recommandations de la SFH 2012⁷ et de l'ESMO 2015² préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. Une recherche de mutation TP53 par analyse mutationnelle peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement :

- en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib. L'association idelalisib + rituximab peut être proposée en cas d'inéligibilité aux autres alternatives (cf. AMM). L'allogreffe de cellules souches peut également être proposée selon l'éligibilité.
- en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, et selon la présence ou non de comorbidités, la stratégie thérapeutique repose sur l'immuno-chimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R-Clb], rituximab + bendamustine [R-B], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib.

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, la mise en route d'une 2^{ème} ligne de traitement est basée sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

² B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 78–84, 2015

³ Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

⁴ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

⁵ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

⁶ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-12.

⁷ Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2013 ; 19 (supp) : 4-9.

D'après les recommandations de l'ESMO 2015² et du NCCN 2017⁸, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent principalement sur :

- l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ;
- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax ;
- alemtuzumab et ofatumumab.

L'ESMO précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris si la rechute ou la progression survient au-delà de 24 mois à 36 mois en l'absence de délétion 17p. Les recommandations de la SHF⁷ 2012 sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. La mise à disposition récente des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B a permis une meilleure couverture du besoin. Néanmoins, le besoin médical en cas de délétion 17p et/ou mutation TP53 ainsi qu'après l'échec des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B reste insuffisamment couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► LLC en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (1^{ère} ligne)

Dans la mesure où il existe deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, cette indication recouvre deux situations en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 :

- en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib, l'idelalisib + rituximab est utilisé et est cité dans les recommandations^{2,8}.
- en cas d'inéligibilité à idelalisib + rituximab, et d'après l'AMM de cette association, le patient est obligatoirement également inéligible à l'ibrutinib. Ainsi en cas d'inéligibilité à la fois à l'ibrutinib et à l'idelalisib + rituximab, il n'existe pas de traitement standard.

Des options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{7,8} notamment alemtuzumab (disponible en ATU) et rituximab + haute dose de méthylprednisone mais sont peu utilisées d'après l'avis d'expert français. Il est rappelé que les recommandations de la SHF⁷ 2012 sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]).

► LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus)

En 2^{ème} ligne et plus de traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, il n'existe pas de traitement standard.

Des options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{2,8} notamment : l'utilisation de l'inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B non utilisé à savoir ibrutinib ou idelalisib + rituximab selon la situation (hors AMM et sans donnée), alemtuzumab (disponible en ATU) ou ofatumumab (disposant d'une AMM mais peu utilisé).

⁸ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 8 décembre 2016

► **LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus)**

En 3^{ème} ligne et plus, en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, il n'existe pas de traitement standard.

Des options thérapeutiques sont citées dans les recommandations^{2,8} notamment l'utilisation de l'inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B non utilisé à savoir ibrutinib ou idelalisib selon la situation (hors AMM et sans donnée), alemtuzumab (disponible en ATU) ou ofatumumab (disposant d'une AMM mais peu utilisé).

| DCI (NOM) Laboratoire | CPT identique oui / non | Indications | Date de l'avis CT | SMR | ASMR | Prise en charge Oui/non |
|--|-------------------------------|--|----------------------|-----------|----------|----------------------------------|
| Ofatumumab (ARZERRA) GlaxoSmithKline | non | ARZERRA est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. ** | 06/10/ 2010 | Modéré | ASMR V | Oui |
| Alemtuzumab (CAMPATH) Genzyme | non | Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée. | NA*** | NA*** | NA*** | ATU suite abrogation d'AMM |
| Ibrutinib (IMBRUVICA) Janssen-Cilag | non | En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » | 08/02/ 2017 | important | ASMR V | oui |
| | non | IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. | 14/06/ 2015 | important | ASMR III | oui |
| Idelalisib (ZYDELIG) Gilead | non | ZYDELIG, en association au rituximab, « dans le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ». | 07/06/20 17 | important | ASMR V | oui |
| | | Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur | 14/06/20 15 | important | ASMR III | oui |

*** NA = Non applicable

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients ayant une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53, l'allogreffe de cellules souches peut être proposée chez les patients éligibles.

► Conclusion

Il n'existe pas de traitement standard dans les situations cliniques dans lesquelles venétoclax a obtenu l'AMM.

Les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO sont les comparateurs cités dans le tableau.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|---|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Allemagne Royaume Uni Belgique Espagne Italie | Evaluation en cours | |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire a fait état de 3 études dans la LLC :

- une étude de phase I (M12-175) de recherche de doses qui a inclus 116 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaires et un lymphome non hodgkinien. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de vénétoclax. Cette étude a permis d'identifier le risque de syndrome de lyse tumorale et de proposer le schéma posologique de titration retenu par l'AMM. Compte tenu de son objectif, cette étude ne peut être retenue pour juger de l'apport thérapeutique du vénétoclax dans la LLC mais sera détaillé dans la partie tolérance.
- deux études de phase II non comparatives dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de vénétoclax en termes de taux de réponse globale :
 - étude M13-982⁹ qui a été réalisée chez 107 patients ayant une LLC, en rechute ou réfractaire, et porteurs d'une délétion 17p. Une cohorte de tolérance de 51 patients a été ajoutée, elle comprenait 5 patients non préalablement traités et porteurs d'une délétion 17p.
 - étude M14-032 qui a été réalisée chez 64 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire à un traitement par ibrutinib et/ou idelalisib, porteurs ou non d'une délétion 17p ou mutation TP53.

Seule l'étude M13-982 a été publiée à ce jour. Les résultats de suivi de l'étude M14-032 doivent être soumis à l'EMA avant mars 2018 comme données confirmatoires de l'AMM conditionnelle. Les premières données issues de l'ATU de cohorte accordée par l'ANSM (n=93) seront également présentées.

08.1 Efficacité

8.1.1 LLC avec délétion 17p (patients non préalablement traités et en rechute ou réfractaires)

| Etude M13-982 ⁹ | |
|-------------------------------|--|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance de VENCLYXTO, en monothérapie, chez des patients ayant une LLC, naïfs ou en rechute ou réfractaire, et porteurs d'une délétion 17p. |
| Méthode | Etude non comparative |
| Date et lieux de | Etude en cours qui se déroule dans 38 centres répartis dans 7 pays (Allemagne, |

⁹ Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016 ; 17: 768-78.

| | |
|---|---|
| l'étude | France [n=3], Royaume-Uni, Pologne, Etats-Unis, le Canada et l'Australie). Les périodes d'inclusion ont été les suivantes : - Cohorte principale : juin 2013 - juin 2014 - Cohorte de tolérance : octobre 2014 – mai 2015 |
| Population étudiée | Patients adultes ayant une LLC, naïfs ou en rechute ou réfractaire, <u>et porteurs d'une délétion 17p.</u> |
| Critères d'inclusion principaux | <p><u>Cohorte principale</u> Les patients inclus devaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Être atteints d'une LLC et avoir une indication pour un traitement selon les critères modifiés de 2008 de l'IWCLL ; - Être porteurs d'une délétion 17p dans plus de 7% des cellules du sang périphérique ; - Être en rechute ou réfractaires après au moins une ligne de traitement antérieure (au moins 2 cycles complets d'un traitement donné) ; - Avoir une maladie mesurable; - Avoir un indice de performance ECOG ≤ 2 ; - Avoir des fonctions hématologiques, rénales et hépatiques adéquates. <p><u>Cohorte de tolérance</u> Les patients avaient les mêmes critères d'inclusion que ceux de la cohorte principale et <u>pouvaient être naïfs de traitement</u> (amendement 3).</p> |
| Critères de non inclusion principaux | <ul style="list-style-type: none"> - antécédents d'allogreffe de cellules souches ; - antécédents de syndrome de Richter ; - leucémie polymphocytaire ; - présence d'une cytopénie auto-immune non contrôlée ; - Avoir reçu récemment : un médicament biologique antinéoplasique (dans les 8 semaines), une thérapie anti-cancéreuse (dans les 14 jours ou 5 demi-vies), une corticothérapie à visée antinéoplasique, des inhibiteurs du CYP3A, des inducteurs du CYP3A, de la warfarine et des antirétroviraux (dans les 7 jours), du pamplemousse, des oranges amères et des caramboles dans les 3 jours. |
| Groupes de traitement | <p>Une cohorte de tolérance a été ajoutée à la cohorte principale (amendements 2 et 3 du protocole).</p> <p>Quelle que soit la cohorte considérée, les patients ont reçu du vénétoclax par voie orale selon le schéma suivant : vénétoclax par voie orale, à la dose finale de 400 mg/jour suite à un schéma d'escalade de dose (20 mg → 50 mg → 100 mg → 200 mg → 400 mg)</p> <p><u>Détails sur le schéma d'escalade de dose pour prévenir le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) :</u></p> <p>Le schéma d'escalade de dose était réalisé sur une période de 4-5 semaines. La première dose (20 mg) (J1) a été administrée à l'hôpital où les patients ont été hydratés par perfusion et surveillés (urine et bilan sanguin).</p> <p>Si aucune modification significative ne survenait dans les 24h suivant la prise de la 1ère dose, la dose de vénétoclax était augmentée à 50 mg le 2ème jour et poursuivie à 50 mg au cours des 5 jours suivants (J2 à J7). Après une semaine à 50 mg, l'augmentation de dose suivante a été effectuée avec des augmentations hebdomadaires de la dose: → 100 mg → 200 mg → 400 mg, tel que toléré et en ambulatoire.</p> <p>Si des modifications significatives suggérant un SLT clinique ou biologique étaient observées après la première dose (J1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la cohorte principale, la dose de vénétoclax était maintenue à 20 mg pendant une semaine (J2 à J7), puis augmentée à 50 mg la semaine 2 avec réhospitalisation, et le schéma décrit ci-dessus était suivi. - dans la cohorte de tolérance, le traitement était interrompu jusqu'au retour à la normale. Dès la résolution, les patients continuaient à prendre vénétoclax à 20 mg pendant une semaine avant de passer la semaine suivante à une dose de 50 mg, puis 100 mg, 200 mg et 400 mg après une semaine de traitement à chaque dosage donné. Avant chaque augmentation de dose, des examens de laboratoire étaient réalisés et, selon les résultats, les patients continuaient le traitement, l'arrêtaient jusqu'à résolution des anomalies ou étaient hospitalisés. <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>et au maximum jusqu'à 2 ans après la date d'inclusion du dernier patient.</p> <p><u>Co-traitements</u> Tous les patients ont reçu par voie orale un hypo-uricémiant au moins 72h avant l'administration de la 1ère dose de vénétoclax. La prise de l'hypo-uricémiant a été poursuivie jusqu'à 5 semaines, selon le risque de développer un SLT. Pour les patients à haut risque de SLT, la rasburicase a été administrée en prophylaxie à 0,2 mg/kg avant la prise de la 1ère dose à 20 mg de VENCLYXTO et des réductions prophylactiques de potassium, de phosphore inorganique et/ou d'acide urique en dessous ou à la limite supérieure à la normale ont été considérées avant l'administration du traitement.</p> |
| Critère de jugement principal (cohorte principale) | <p>Taux de réponse globale (ORR) défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète, réponse complète avec récupération médullaire incomplète¹⁰, réponse partielle ou réponse partielle nodulaire¹¹ au cours du traitement, évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères NCI-WG actualisés par l'<i>International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)</i> (2008).</p> |
| Parmi les critères de jugement secondaires (cohorte principale) | <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse complète (RC) - Taux de réponse partielle (nodulaire ou non) (RPn ou RP) - Taux de réponse profonde (RC+RCi+RPn) - Durée de réponse globale (DOR) définie comme la durée entre la première réponse (CR, CRi, nPR ou PR) et la première documentation de progression - Survie sans progression définie par le délai entre la date d'initiation du traitement et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Survie globale définie comme le délai entre la date d'initiation du traitement et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ; - Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30¹², QLQ CLL16 et l'échelle visuelle analogique (VAS) de l'EQ-5D ; - Maladie résiduelle minimale. |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>Cohorte principale : Il était prévu que 100 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaires et porteurs d'une délétion 17p soient inclus. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de manière à exclure un taux de réponse globale (ORR) ≤ 40% (considéré comme non cliniquement pertinent) avec une puissance de 90% et un risque α bilatéral de 5%. Le taux de 40 % a été défini sur la base des données bibliographiques observées avec les protocoles alemtuzumab + corticoïdes, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab et bendamustine + rituximab.</p> <p>Cohorte de tolérance : 50 patients supplémentaires, <u>non précédemment traités ou en rechute ou réfractaires</u> d'une LLC avec délétion 17p, ont été inclus afin d'évaluer les modifications apportées à la dose initiale de vénétoclax pour la gestion des SLT (cf. « groupes de traitement »). Avec 50 patients inclus, la probabilité d'observer au moins une fois un événement indésirable survenant à une fréquence de 2% était de 64%.</p> |
| Analyse statistique | <p>Le critère de jugement principal (taux de réponse globale) a été testé selon un test binomial afin de rejeter l'hypothèse nulle d'un taux de réponse globale de 40% sur la population de la cohorte principale.</p> <p>Une cohorte de tolérance a été ajoutée, à visée descriptive, afin d'évaluer la gestion des SLT. L'évaluation de la tolérance a été réalisée sur l'ensemble des cohortes (cohorte principale et cohorte de tolérance).</p> <p><u>Amendements aux protocoles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • meilleure prévention des syndromes de lyse tumorale (amendements 1, 2 et 3 du |

¹⁰ patients remplissant les critères de réponse complète (dont les critères de la catégorie moelle osseuse) mais présentant une cytopénie persistante (anémie ou thrombocytopénie ou neutropénie) apparemment non liée à la LLC mais liée à la toxicité du traitement.

¹¹ patients présentant une rémission complète mais chez lesquels des ganglions au niveau de la moelle osseuse étaient identifiés histologiquement.

¹² European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire - C30

| | |
|--|--|
| | <p>10 mai 2013, 25 juillet 2014 et 19 décembre 2014) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> création de la cohorte de tolérance avec la possibilité d'inclure des patients naïfs de traitement (amendements n° 2 et 3 du 25 juillet et 19 décembre 2014). |
|--|--|

Résultats :

Effectif de l'étude

Le nombre de patients inclus a été de 158 dont :

- 107 dans la cohorte principale ;
- 51 dans la cohorte de tolérance, dont 5 patients naïfs de traitement

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement dans la cohorte principale, conformément au protocole et un détail sera fait sur les 5 patients issus de la cohorte de tolérance et naïfs de traitement dans la mesure où une AMM a été obtenue en 1^{ère} ligne.

Il y a eu 27 déviations majeures au protocole, il s'agissait majoritairement (20/27) du non-respect des co-traitements autorisés. Tous les patients devaient avoir une LLC avec délétion del17p (cf critère d'inclusion/non inclusion), néanmoins 1 patient a été inclus sans être porteur de cette mutation.

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte principale (n=107)

La majorité des patients inclus était des hommes (65,4%) et l'âge moyen était de 66 ans ; 57% étaient âgés de 65 ans et plus. Au diagnostic, et parmi les patients dont le stade de Binet était connu, 45,5% (35/77) des patients avaient une LLC de stade Binet A, 31,2% (24/77) de stade B et 22,1% (18/77) de stade C. Ces mêmes données ne sont pas disponibles au moment de l'inclusion. Près de 40% des patients étaient réfractaires à la fludarabine d'après les investigateurs.

Le nombre moyen de traitements antérieurs était de 3 (compris entre 1 et 10) ; 38,3% (41/107) des patients avaient reçu un traitement par rituximab, 32,7% (35/107) par bendamustine et 33,6% (36/107) par fludarabine. Seul 2% (2/104) des patients avaient déjà reçu ibrutinib et aucun n'avait été traité par idelalisib.

Critère de jugement principal : taux de réponse globale (ORR)

Lors de l'analyse principale (30/04/2015), après une durée médiane de traitement de 12 mois, 85/107 patients ont eu une réponse globale (79,4% (IC_{95%} : [70,5 ; 86,6])) dont 8 patients (7,5%) une réponse complète ou une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, selon le comité de relecture indépendant.

Lors d'une analyse de suivi (10/06/2016), après une durée médiane de traitement de 21,7 mois, le taux de réponse globale a été de 74,8% (80/107 ; IC_{95%} : [65,4 ; 82,7]), dont 19,6% (21/107) de réponse complète, selon les investigateurs.

Autres critères de jugement

- la durée médiane de la réponse globale (DOR) n'a pas été atteinte lors de l'analyse du 30/04/2015. Le 10/06/2016, elle a été de 26,5 mois en médiane (IC_{95%} [22,7 ; --]).
- la médiane de survie sans progression a été de 24,1 mois (IC_{95%} [21,9 ; -]) le 30/04/2015 et de 27,2 mois (IC_{95%} [19,7 ; -]), le 10/06/2016.
- 40/107 patients (37,4%) étaient décédés au 10/06/2016 dont 29 pour progression de la maladie (29/40 ; 73%). Dix décès sont survenus dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de vénétoclax et 19 sont survenus plus de 30 jours après l'administration de la dernière dose.
- 3/107 patients (2,8%) ont bénéficié d'une greffe de cellules souches : 1 patient avait obtenu une réponse complète et deux une réponse partielle. Deux de ces 3 patients étaient sans signe de la maladie après respectivement 13 et 14 mois après la greffe de CSH. Le 3^{ème} patient a progressé 25 mois après sa greffe de CSH et est décédé 4 mois plus tard d'après les données du laboratoire.

- 64/107 patients ont eu une évaluation de la maladie résiduelle négative (MRD¹³) dans le sang périphérique à la date du 10/06/2016 : 30 patients (30/107 ; 28%) avaient une MRD indétectable au niveau du sang périphérique et 11 (11/107; 10,3%) au niveau de la moelle osseuse.
- les scores de qualité de vie ne sont pas exploitables dans cette étude non comparative.

Tableau 1 : Etude M13-982 - Principaux résultats d'efficacité dans la cohorte principale

| | Cohorte principale (N=107) | |
|---|--|--|
| | Analyse principale (30/05/2015) Evaluation par le CRI | Analyse de suivi (10/06/2016) Evaluation par les investigateurs |
| Taux de réponse globale (RC + RCi + RPn + RP) % (n) [IC_{95%}] | 79,4% (85) [70,5 ; 86,6] | 74,8% (80) [65,4 ; 82,7] |
| RC + RCi % (n) [IC _{95%}] | 7,5% (8) [3,3 ; 14,2] | 19,6% (21) [12,6 ; 28,4] |
| RPn % (n) | 2,8% (3) | 3,7% (4) |
| RP % (n) | 69,2% (74) | 51,4% (55) |

*RC = réponse complète, RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle.

Résultats chez les patients naïfs de traitements antérieurs (patients en 1^{ère} ligne) et issus de la cohorte de tolérance (n=51)

Au total, 5/51 des patients de la cohorte de tolérance étaient naïfs de traitement (conformément aux critères d'inclusion/non inclusion). Une réponse globale a été observée chez 4/5 avec une réponse complète pour 2 d'entre eux, 1 réponse nodulaire partielle et 1 réponse partielle.

8.1.2 LLC en rechute ou réfractaire à un traitement par ibrutinib et/ou idelalisib, porteurs ou non d'une délétion 17p ou mutation TP53

| Etude M14-032 | |
|--|---|
| Objectif principal de l'étude | Evaluer l'efficacité et la tolérance de VENCLYXTO, en monothérapie, chez des patients atteints d'une LLC, en rechute ou réfractaires à un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR). |
| Méthode | Etude non comparative |
| Date et lieux de l'étude | Etude américaine en cours Date d'inclusion du 1 ^{er} patient : 10/09/2014 |
| Population étudiée | Patients adultes ayant une LLC en rechute ou réfractaire à un traitement par ibrutinib et / ou idelalisib. |
| Critères d'inclusion principaux | <ul style="list-style-type: none"> - Être atteints d'une LLC selon les critères modifiés de 2008 de l'IWCLL ; - Être en rechute ou réfractaire avec une indication pour un traitement selon les critères modifiés de 2008 de l'IWCLL - Être en rechute ou réfractaire après un traitement par ibrutinib ou idelalisib (ayant été utilisé en association avec rituximab selon le schéma posologique de son AMM) et remplir un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Echec du traitement par ibrutinib ou idelalisib ; o Progression de la maladie au cours du traitement ou après la fin du traitement par ibrutinib ou idelalisib - Avoir une maladie mesurable |

¹³ La négativité d'une MRD était définie par la détection de moins d'une cellule LLC pour 10 000 cellules nucléées (sensibilité < 10⁻⁴).

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Avoir des fonctions médullaires adéquates. |
| Critères de non inclusion principaux | <ul style="list-style-type: none"> - antécédents de traitement par vénétoclax ; - antécédents d'allogreffe de cellules souches au cours de l'année ; - antécédents de syndrome de Richter confirmé par biopsie ; - présence d'une cytopénie auto-immune active et non contrôlée ; - avoir une contre-indication connue ou une allergie aux inhibiteurs de xanthine oxydase et rasburicase |
| Groupes de traitement | <p>Deux groupes ont été constitués :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe A : patients ayant une LLC en R/R à ibrutinib ; - groupe B : patients ayant une LLC en R/R à idelalisib (+ rituximab). <p>Les patients ayant déjà reçu à la fois ibrutinib et idelalisib étaient considérés comme R/R au dernier traitement reçu et étaient inclus dans le groupe correspondant.</p> <p>Les patients recevaient vénétoclax par voie orale, à la dose finale de 400 mg/jour suite à un schéma d'escalade de dose (20 mg → 50 mg → 100 mg → 200 mg → 400 mg)</p> <p>Le schéma d'escalade de dose a été décliné selon le risque de développer le SLT.</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable et au maximum jusqu'à 2 ans. La durée médiane anticipée de traitement était d'environ 1 an.</p> <p><u>Extension de la cohorte (amendement n°3 du 22 septembre 2015)</u></p> <p>Des patients présentant une LLC en R/R à ibrutinib ou idelalisib pouvaient également être inclus dans la cohorte d'extension qui a été ajoutée afin d'évaluer des paramètres supplémentaires, observés chez les patients inclus dans les groupes A et B.</p> <p>Les patients pouvaient recevoir un schéma d'escalade de dose accéléré s'ils présentaient des signes cliniques de progression pendant la phase de titration, et recevoir vénétoclax 400 mg dès la 3ème semaine de traitement. De plus, les patients présentant une adénopathie à l'inclusion et qui n'étaient pas répondeurs après 12 semaines de traitement (évaluation par scanner/IRM) ont été autorisés à recevoir vénétoclax 600 mg /jour après concertation entre l'investigateur et le référent médical AbbVie.</p> <p><u>Co-traitements</u></p> <p>Tous les patients ont reçu par voie orale un hypo-uricémiant (allopurinol, rasburicase, febuxostat par exemple) et une hydratation intraveineuse (si forte masse tumorale).</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Taux de réponse globale (ORR) défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète, réponse complète avec récupération médullaire incomplète¹⁰, réponse partielle ou réponse partielle nodulaire¹¹ au cours du traitement, évalué à la fois par un comité de relecture indépendant (CRI) et les investigateurs selon les critères NCI-WG actualisés par l'<i>International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)</i> (2008).</p> |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <p>Les principaux critères de jugement secondaires étaient évalués à la fois par le comité de revue indépendant et les investigateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de réponse globale définie comme la durée entre la première réponse (CR, CRi, nPR ou PR) et la première documentation de progression - Survie sans progression définie par le délai entre la date d'initiation du traitement et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ; - Survie globale définie comme le délai entre la date d'initiation du traitement et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ; - Maladie résiduelle minimale - Qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30¹², QLQ CLL16 et l'échelle visuelle analogique (VAS) de l'EQ-5D |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | <p>Aucune hypothèse de calcul sur le taux de réponse globale n'a été formulée.</p> <p>Cette étude prévoyait d'inclure environ 120 patients comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : environ 40 patients ayant une LLC en R/R à ibrutinib ; - Groupe B : environ 20 sujets ayant une LLC en R/R à idelalisib ; - Cohorte d'extension (amendement au protocole n°3 du 22 septembre 2015) : environ 60 sujets ayant une LLC en R/R à ibrutinib ou à l'idelalisib <p>La cohorte d'extension a été ajoutée afin d'évaluer des paramètres supplémentaires, observés chez les sujets inclus dans les groupes A et B.</p> |
| Analyse statistique | <p>L'analyse de l'efficacité de vénétoclax était réalisée chez les patients des groupes A et B ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les analyses étaient réalisées séparément chez les patients en R/R d'ibrutinib et d'idelalisib.</p> |

Résultats :

A la date de l'analyse, le 10/06/2016, le nombre de patients inclus a été de 109 :

- 43 dans le groupe A, en R/R à ibrutinib
- 21 dans le groupe B, en R/R à idelalisib
- 45 dans la cohorte d'extension, en R/R à ibrutinib ou idelalisib.

Les résultats d'efficacité sont présentés uniquement chez les 64 patients issus des groupes A (n=43) et B (n=21), conformément au protocole.

A cette date, la durée médiane de traitement a été de 12,4 mois dans le groupe A et de 9,3 mois dans le groupe B.

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les groupes A et B

La majorité des patients inclus était des hommes : 76,7% dans le groupe A (R/R à ibrutinib) et 71,4% dans le groupe B (R/R à idelalisib). L'âge médian était de 67 ans (de 48 à 85 ans). Le score ECOG était de 1 pour 62,8% des patients du groupe A et 66,7% des patients du groupe B. Les anomalies chromosomiques observées étaient des délétions 11q (30%, 19/62), délétions 17p (36%, 23/61) et mutations TP53 (26%, 16/61).

Dans le groupe A (R/R à ibrutinib)

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (de 1 à 12) et 11 patients (11/43 ; 25,6%) avaient reçu un traitement par rituximab en monothérapie (% non retrouvé pour rituximab en association).

Tous les patients avaient reçu ibrutinib et 4 patients avaient également été traités par idelalisib. Le délai entre la fin du traitement par ibrutinib et le début du traitement par vénétoclax était de 0,9 mois (de 0 à 13).

Le temps médian de traitement par ibrutinib était de 17,6 mois. Un total de 24/43 patients (55,8%) avait interrompu l'ibrutinib suite à la progression de la maladie et 10/43 (23,3%) pour toxicité.

Dans le groupe B (R/R à idelalisib)

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (de 1 à 11) et 11 patients (11/21 ; 52,4%) avaient reçu un traitement par rituximab en monothérapie (% non retrouvé pour rituximab en association).

Tous les patients avaient reçu idelalisib et 5 patients avaient également précédemment été traités par ibrutinib. Le temps médian entre la fin du traitement par idelalisib et le début du traitement par vénétoclax était de 3,9 mois (de 1,1 à 26,3).

Le temps médian de traitement par idelalisib était de 9 mois. Un total de 6/21 patients (28,6%) avait interrompu l'idelalisib suite à la progression de la maladie et 14/21 (66,7%) pour toxicité.

Critère de jugement principal : taux de réponse globale (ORR), évaluation par un comité de revue indépendant (cf. tableau 2)

Le 10/06/2016, dans le groupe R/R à ibrutinib, 30/43 patients ont eu une réponse globale (69,8% ; IC_{95%} [53,9 ; 82,8]) dont 1 patient (2,3%) une réponse complète ou une réponse complète avec récupération médullaire incomplète.

Dans le groupe B, en R/R à idelalisib, 13/21 patients ont eu une réponse globale (61,9% ; IC_{95%} [38,4 ; 81,9]) avec aucune réponse complète.

Le taux de réponse a également été évalué par les investigateurs (conformément protocole) et les résultats sont similaires et concordants avec ceux du comité de revue indépendant.

A titre exploratoire, les résultats sont similaires dans le sous-groupe des patients ayant une délétion 17p et/ou mutation TP53.

Tableau 2 : Etude M14-032 - Principaux résultats d'efficacité dans les groupes A et B (évaluation par un comité de revue indépendant)

| | Groupe A (en R/R d'ibrutinib) N=43 | Groupe B (en R/R d'idelalisib) N=21 |
|--|--|---|
| Evaluation par le comité de revue indépendant | | |
| Taux de réponse globale (RC + RCi + RPn + RP) % (n) [IC _{95%}] | 69,8% (30) [53,9 ; 82,8] | 61,9% (13) [38,4 ; 81,9] |
| Taux de réponse complète (RC + RCi) % (n) [IC _{95%}] | 2,3% (1) [0,1 ; 12,3] | 0% (0) [0 ; 0] |
| Taux de réponse partielle (RPn + RP) % (n) [IC _{95%}] | 67,4% (29) [51,5 ; 80,9] | 61,9% (13) [38,4 ; 81,9] |
| Taux RPn, % (n) | 0% (0) | 0% (0) |
| Taux RP, % (n) | 67,4% (29) | 61,9% (13) |
| Statut de la délétion del17p/mutation TP53 | | |
| Taux de réponse globale (RC + RCi + RPn + RP) | | |
| Oui , n total % (n) [IC _{95%}] | n=24 75,0% (18) [53,3 ; 90,2] | n=5 60,0% (3) IC95% [14,7 ; 94,7] |
| Non , n total % (n) [IC _{95%}] | n=10 60,0% (6) [26,2 ; 87,8] | n=6 50,0% (3) [11,8 ; 88,2] |

*RC = réponse complète, RCi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle.

Autres critères de jugement :

Le 10/06/2016, après une durée médiane de traitement de 12,4 mois dans le groupe A et de 9,3 mois dans le groupe B :

- la durée médiane de la réponse (DOR) n'a pas été atteinte ;
- la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte ;
- 5/43 (12%) des patients du groupe A et 1/21 (5%) du groupe B étaient décédés ;
- sur les 39 patients évalués, 16 patients ont eu une MRD négative dans le sang périphérique dont 1 avec une MRD négative dans la moelle osseuse ;
- les scores de qualité de vie ne sont pas exploitables dans cette étude non comparative.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

▸ étude M12-175

L'étude M12-175 est une étude de phase I d'escalade de dose réalisée chez 116 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaires. Huit schémas posologiques (150 à 1200 mg) ont été testés.

Les 3 premiers patients traités par vénétoclax ont présenté des signes biologiques de syndrome de lyse tumorale (SLT) après une dose unique de vénétoclax de 200 mg (n=2) ou de 100 mg (n=1) ; le SLT s'est résolu sans complications cliniques. Afin de limiter le risque de SLT, les cohortes suivantes de l'étude ont reçu une dose initiale de vénétoclax de 50 mg suivie de 2 ou 3 étapes d'escalade de dose avant d'atteindre la dose finale de la cohorte concernée.

En décembre 2012, soit 7 mois après le début de l'étude, 2 événements indésirables (EI) fatals de type SLT ont été rapportés dans le cadre du développement clinique de vénétoclax et une revue des données de tolérance a été conduite. Cette revue a permis de conclure que la période de risque le plus élevé de développer un SLT était les 24 heures suivant la 1^{ère} nouvelle dose de

vénétoclax et que les facteurs de risque incluait : une masse tumorale volumineuse (nodules abdominaux ≥ 5 cm), un taux absolu de lymphocytes (TAL) élevé et une clairance de la créatinine réduite.

L'identification de ces facteurs de risque a permis de définir des catégories de risque (faible, moyen, élevé) de SLT. Les patients à risque élevé de développer un SLT (définis comme présentant une adénopathie ≥ 10 cm, ou une adénopathie ≥ 5 cm ET un taux absolu de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9/L$) ont été hospitalisés le 1^{er} jour de chaque nouvelle étape de l'escalade de dose.

► étude M13-982

L'analyse de la tolérance a été réalisée sur la totalité des patients inclus dans l'étude M13-982, soit 158 patients : 107 patients de la cohorte principale et 51 patients de la cohorte de tolérance, à la date du 10/06/2016. A cette date, la durée médiane de traitement était de 21,7 mois dans la cohorte principale (entre 0 et 34,4 mois), de 13,9 mois (entre 0,9 et 20,4 mois) dans la cohorte d'extension et de 16,7 mois dans la population totale (entre 0 et 34,4 mois).

Un total de 56/158 (35,4%) patients ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI). Il s'agissait principalement de neutropénies (5,7%), pyrexie (3,8%), neutropénie fébrile, nausée, hyperphosphatémie et syndrome de lyse tumorale (3,2% chacun). Un total de 26/158 patients (16,5%) a eu une réduction de la dose suite à un EI, il s'agissait principalement de neutropénie (7,6%), neutropénie fébrile (1,9%), anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopénie et zona (1,3% chacun).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($>15\%$) ont été : la neutropénie (45,6%), la nausée (36,7%), la diarrhée (36,7%), l'anémie (24,1%), la fatigue (22,2%), la thrombocytopénie (19,0%), l'infection des voies respiratoires supérieures et la pyrexie (16,5%).

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 91 patients (57,6%), il s'agissait notamment :

- anémie hémolytique auto-immune : 5,1% (8/158)
- affections cardiaques : 6,3% (10/158)
- infections : 24,7% (39/158) dont 13/39 pneumonies
- affections gastro-intestinales : 9,5% (15/158)
- tumeurs bénignes, malignes et non précisées (comprenant kystes et polypes) : 19% (30/158) dont 21 cas de progression du néoplasme malin.

Des EI de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 119/158 patients (75,3%) avec principalement : neutropénies (39,2%), thrombocytopénies (14,6%) et anémies (13,9%).

S'agissant des EI d'intérêt particulier :

- 11/158 (7%) patients ont eu un SLT clinique ou biologique, 5/11 catégorisés en grade 3 et avec une interruption de traitement pour 5 d'entre eux.
- 72/158 patients (45,5%) ont eu une neutropénie, très majoritairement de grade 3 ou 4 (68/72 ; 94%) et 27/72 (37%) ont conduit à une interruption ou réduction de dose de vénétoclax.
- 34/158 (21,5%) patients ont eu une infection de grade ≥ 3 , majoritairement des pneumonies (n=12).
- 22/145 (9,0%) patients ont rapporté une seconde tumeur primitive. Il s'agissait notamment de cancer de la peau non mélanome (n=7), cancer du sein/épidermoïde/syndrome myélodysplasique (n=2 chacun).

► étude M14-032 (chez les patients en échec de traitements aux inhibiteurs de la voie du BCR)

L'analyse de la tolérance porte sur la totalité des patients inclus dans l'étude M14-032, soit 109 patients : 43 dans le groupe A (R/R à ibrutinib), 21 dans le groupe B (R/R à idelalisib) et 45 dans la cohorte d'extension (R/R à ibrutinib ou idelalisib).

Huit patients (8/109, 7,3%) ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un EI et 32 (32/109 ; 29,4%) l'ont interrompu.

Les EI les plus fréquemment rapportés (>20%) ont été : anémie (40,4%), diarrhée/nausée (36,7% chacun), neutropénie (31,2%), fatigue (30,3%), hypocalcémie (22,9%), hypokaliémie (21,1%) et « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (22%).

Des EIG ont été rapportés chez 46 patients (42,2%). Les EIG rapportés chez ≥ 2 patients d'un groupe de l'étude ont été : neutropénie fébrile (6/43 dans groupe A), pneumonie (3/43 et 2/21 dans groupes A et B), augmentation du taux sanguin de potassium (2/43 dans groupe A) et pyrexie (2/45 de la cohorte d'extension).

Des EI de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 79/109 patients (72%) avec principalement : neutropénies (34%), anémies (22 %), infections (20,2%) et thrombocytopenies (14,7%).

S'agissant des EI d'intérêt particulier :

- aucun patient n'a rapporté de SLT clinique et 7/109 patients ont eu un SLT biologique,
- 61/109 patients (56%) ont eu une neutropénie, très majoritairement de grade 3 ou 4 (48/61 ; 78%) et 15/61 (24,5%) ont conduit à une interruption, réduction ou arrêt de traitement
- 53/109 (48,6%) patients ont eu une infection, la moitié de grade 3 ou 4

8.2.2 Données issues du PGR

VENCLYXTO dispose d'un plan de gestion des risques comprenant :

- risques importants identifiés : syndrome de lyse tumorale et neutropénies ;
- risques importants potentiels : infections graves et interactions médicamenteuses

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP mentionne « les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu Venclyxto étaient : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, hyperphosphatémie, vomissements et constipation.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) étaient : pneumonie, neutropénie fébrile et SLT. »

Un focus est également fait sur le risque de SLT (cf. RCP).

08.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni le premier rapport d'ATU couvrant la période du 25/05/2016 au 25/11/2016, en cours d'analyse par l'ANSM. Au cours de cette période, 55 patients ayant une LLC ont été traités dans les mêmes indications que l'AMM au titre d'une ATU : 19 ATU nominatives (suivi médian de 2,5 mois) et 36 ATU de cohorte (suivi médian de 1 mois).

Les caractéristiques démographiques de ces 55 patients sont présentées dans le tableau 3. Les patients avaient un âge médian de 69 ans et étaient majoritairement des hommes (71%). Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieure.

Chez les patients sans délétion 17p et/ou mutation TP53 (n=21) :

- tous (21/21) avaient déjà été traités par au moins une immunoconjugation incluant R-FC (20/21)
- et 19/21 avaient été traités par au moins l'un des inhibiteurs des récepteurs antigéniques B, et 8/19 avaient déjà reçu les 2 disponibles.

Chez les patients avec délétion 17p et/ou mutation (n=34), 31/34 avaient été traités par au moins l'un des inhibiteurs du récepteur antigénique B (ibrutinib ou idelalisib).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients ayant reçu VENCLYXTO dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte (25 mai 2016 au 25 novembre 2016).

| | ATU vénétoclax |
|--|------------------|
| N traités | 55 |
| Age (ans) | |
| Médiane (Min-Max) | 69 (40-84) |
| Sexe, n (% patients) | |
| Hommes | 39 (71) |
| Femmes | 16 (29) |
| Ancienneté du diagnostic, année | |
| Médiane (Min-Max) | 8,8 (1,1 – 17,7) |
| Statut de mutation del17p et/ou mutation TP53, n (% patients) | |
| Oui | 34 (62) |
| Non | 21 (38) |
| Indice de performance ECOG, n=53 | |
| Médiane (Min-Max) | 1 (0-2) |
| Nombre de ligne de traitement antérieur | |
| Médiane (Min-Max) | 4 (1 à 9) |
| Risque de syndrome de lyse tumorale à l'inclusion n (%) | |
| Faible | 1 |
| Modéré | 24 |
| Elevé | 30 |
| Durée de suivi médian, mois (Min-Max) | |
| ATU nominatives (n=19) | 2,5 mois [1-4] |
| ATU de cohorte (n=36) | 1 mois [0,5-2] |

D'après les données du laboratoire, 11 patients avaient arrêté le traitement en raison du décès (n=5) ; syndrome de Richter (n=2), détérioration de l'état général (n=1).

Sur les 55 patients inclus, Abbvie a reçu au moins une fiche de suivi d'ATU pour 24 patients et une réponse clinique était documentée pour 11 d'entre eux.

Au terme de 2,5 mois et 1 mois de suivi médian respectivement pour les patients inclus dans l'ATU nominatives et ATU de cohorte : 1 patient était en réponse complète, 8 en réponse partielle et 2 avaient une maladie qualifiée de « stable ».

S'agissant de la tolérance, 67 événements indésirables sont survenus dont 52 qualifiés de « graves », avec principalement : des troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=10), des affections hématologiques et du système lymphatique (n=10) et des affections du système nerveux (n=7). Cinq décès ont été rapportés dont 4 documentés :

- 2 décès étaient liés à la progression de la maladie,
- 1 décès était lié à un choc septique et une insuffisance cardiaque chez un patient en mauvais état général après avoir reçu une seule dose de vénétoclax,
- 1 cas de thrombopénie immune, compliquée d'une hémorragie cérébrale après 3 semaines de traitement

08.4 Résumé & discussion

Efficacité

Vénétoclax a obtenu une AMM conditionnelle dans le traitement de la LLC sur la base des résultats de 2 études de phase II non comparatives ayant étudié le taux de réponse globale (critère de jugement principal) défini comme la proportion de patients obtenant une réponse complète (RC), réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi), réponse partielle (RP) ou réponse partielle nodulaire (RPn).

Dans ces 2 études, les patients ont reçu vénétoclax, en monothérapie, selon le schéma de titration de dose recommandé par l'AMM sur 5 semaines : dose initiale de 20 mg puis 50 mg, 100 mg, 200 mg et 400 mg/jour. Ce schéma de titration vise à diminuer progressivement la masse tumorale et

ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT). Des mesures additionnelles de prévention ont été également prévues (co-traitements, hydratation, hospitalisation, ...).

L'étude M13-982 a été réalisée chez 107 patients ayant une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 et traités en moyenne par 3 traitements antérieurs (cohorte principale). Une cohorte de tolérance de 51 patients a été ajoutée dans laquelle 5 patients ayant une LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 et non préalablement traités ont été inclus.

Dans la mesure où :

- 2 patients (2/107) de la cohorte principale avaient déjà été traités par l'un des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib)
- 5 patients (5/51), issus de la cohorte de tolérance, étaient naïfs de traitement et qu'aucun d'entre eux n'était vraisemblablement « inéligible » à idelalisib + rituximab ou ibrutinib conformément aux critères d'inclusion/non inclusion,
- 45,5% (35/107) des patients de la cohorte principale avaient une LLC de stade Binet A au diagnostic (sans précision sur le stade au moment de l'inclusion, ni détails retrouvés sur les critères objectifs de maladie active), alors que ce stade, en l'absence de critères objectifs de maladie active, n'est pas traité dans la pratique française,

les résultats de l'étude M13-982 (cohorte principale et de tolérance) ne permettent pas de quantifier l'apport du médicament « en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».

L'étude M14-032 a été réalisée chez 64 patients ayant une LLC, porteurs ou non de la délétion 17p ou mutation TP53, en rechute ou réfractaires (R/R) à un traitement par :

- ibrutinib (groupe A) : 43 patients dont 24/43 (55,8%) porteurs de la délétion 17p et/ou mutation TP53
- idelalisib (groupe B) : 21 patients dont 5/21 (23,8%) porteurs de la délétion 17p et/ou mutation TP53

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 dans le groupe A et de 3 dans le groupe B et 22/64 patients (34%) avaient reçu un traitement par rituximab en monothérapie (% non retrouvé pour rituximab en association).

Les taux de réponse globale ont été de 69,8% (30/43 ; IC_{95%} [53,9 ; 82,8]) dans le groupe A et de 61,9% (13/21 ; IC_{95%} [38,4 ; 81,9]) dans le groupe B avec une RC/RCi dans le groupe A et aucune dans le groupe B, selon le comité de revue indépendant. Les résultats ont été similaires dans le sous-groupe des patients ayant une délétion 17p et/ou mutation TP53.

Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes après une médiane de 12,4 mois de traitement dans le groupe A et 9,3 mois dans le groupe B.

Les résultats de suivi de cette étude doivent être déposés à l'EMA pour confirmer l'AMM conditionnelle de VENCLYXTO.

Tolérance

Le profil de tolérance de vénétoclax a été évalué à partir des données d'un total de 296 patients provenant de deux études cliniques de phase II (M13-982 et M14-032) et dans une étude de phase I (M12-175) dans la LLC. Les arrêts de traitements pour EI ont été compris entre 7,3% (8/109 ; étude M14-032) et 35% (56/158 ; étude M13-982). Des ajustements posologiques ont été rapportés chez 10,1 à 16,5% des patients selon l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble des études cliniques ont été principalement :

- toxicité hématologique avec des neutropénies (45 à 55% et très majoritairement de grade 3 ou 4) et des anémies ;
- infections : de 20 à 50% ;
- troubles digestifs : environ 40% ;
- la persistance de syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique malgré les mesures de prévention.

Les données de tolérance recueillies au cours de l'ATU de cohorte n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance mais le recul est très limité (suivi médian de 1 à 2,5 mois).

Discussion

L'efficacité de vénétoclax a été étudiée chez des patients ayant une LLC avec signe de gravité (présence de délétion 17p et/ou mutation TP53) et/ou dans une situation de besoin médical (échec à ibrutinib ou idelalisib). Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance très limitées et issues de deux études non comparatives avec le taux de réponse globale comme critère de jugement principal, l'impact de vénétoclax sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour. En conséquence, vénétoclax n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

De plus, l'instauration du traitement et la phase de titration de 5 semaines peuvent nécessiter, une hospitalisation en raison du risque de SLT. Bien que VENCLYXTO soit une forme d'administration orale, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

08.5 Programme d'études

De nombreux développements sont en cours :

- étude M13-982, présentée dans ce document, étudiant l'efficacité et la tolérance de VENCLYXTO chez les patients del17p naïfs ou en échec de traitement antérieur, est toujours en cours.
- étude M14-032 présentée dans ce document, étudiant l'efficacité et la tolérance de VENCLYXTO chez les patients en échec de traitement par les inhibiteurs du BCR, est toujours en cours. Les résultats de cette étude doivent être déposés à l'EMA avant mars 2018 pour confirmer l'AMM de VENCLYXTO.
- étude MURANO de phase III, en ouvert, multicentrique, internationale et randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de VENCLYXTO en association au rituximab par rapport à la bendamustine en association au rituximab chez des patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire est actuellement en cours. Le critère principal de cette étude est la survie sans progression évaluée par l'investigateur.
- étude CLL 14 : étude académique randomisée de phase III comparant vénétoclax + obinutuzumab à chlorambucil + obinutuzumab en première ligne chez des patients atteints de LLC et présentant des comorbidités.
- étude CLL 13 : étude académique randomisée de phase III comparant le protocole FCR/BR à rituximab + vénétoclax à obinutuzumab + vénétoclax à obinutuzumab + ibrutinib+ vénétoclax en première ligne chez des patients avec une LLC éligibles à un traitement par immuno-chimiothérapie.
- et des études de phase II dans le myélome multiple, la leucémie aiguë myéloïde et le lymphome non hodgkinien folliculaire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique, de l'état général du patient et des traitements antérieurs. Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), en l'absence d'activité de la maladie, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Les recommandations de la SFH 2012⁷ et de l'ESMO 2015² préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. La Commission souligne qu'une recherche de mutation TP53 par analyse mutationnelle peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC (LLC non précédemment traitée) :

- en cas de délétion 17p/mutation TP53 : la stratégie thérapeutique repose sur l'ibrutinib. L'association idelalisib + rituximab peut être proposée en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib (cf. AMM). D'après avis d'experts, les patients inéligibles à l'ibrutinib sont notamment les patients ayant un risque hémorragique (en particulier troubles du rythme cardiaque de type

AC/FA, thrombopénie profonde, co traitements par anticoagulant, ...). L'allogreffe de cellules souches est également une option thérapeutique selon l'éligibilité.

- en l'absence de délétion 17p/mutation TP53, et selon la présence ou non de comorbidités, la stratégie thérapeutique repose sur l'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R- Clb], rituximab + bendamustine [R-B], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib.

Après échec d'une 1^{ère} ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, la mise en route d'une 2^{ème} ligne de traitement est basée sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une délétion 17p/mutation TP53 (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

D'après l'ESMO 2015², les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent sur :

- l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ;
- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax.

L'ESMO 2015 ne donne pas de détails sur la hiérarchie de ces traitements et précise que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris si la rechute ou la progression survient au-delà de 24 mois à 36 mois en l'absence de délétion 17p. L'allogreffe de cellules souches peut être proposée aux patients en rémission.

D'après le NCCN 2017⁸, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent et par ordre de préférence sur :

- si délétion 17p ou mutation TP53 : ibrutinib, vénétoclax, idelalisib + rituximab
- si absence de délétion 17p ou mutation TP53 : ibrutinib, idelalisib + rituximab, vénétoclax, ...

Il est rappelé que les recommandations de la SHF⁷ 2012 sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]).

Place de VENCLYXTO

Dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée (1^{ère} ligne) et chez des patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, en raison :

- des données très limitées qui reposent sur 5 patients, issus d'une cohorte de tolérance, et vraisemblablement tous éligibles à l'ibrutinib au regard des critères inclusion/non inclusion de l'étude M13-982 ;
- du risque de syndrome de lyse tumorale observé à l'instauration du traitement malgré le schéma de titration sur 5 semaines pouvant nécessiter des hospitalisations ;
- du profil de tolérance marqué notamment par des troubles hématologiques (neutropénies) ;
- de la présence d'une alternative disposant d'une AMM chez les patients inéligibles à ibrutinib (idelalisib + rituximab) ;
- de la difficulté à identifier des patients qui seraient inéligibles à idelalisib + rituximab et donc de facto à ibrutinib (cf. AMM de idelalisib + rituximab) ;

la Commission considère que vénétoclax, en monothérapie, n'a pas de place dans cette indication.

Dans la LLC avec délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.

Dans la LLC sans délétion 17p ou de mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus), vénétoclax, en monothérapie, est un traitement de recours.

Dans la mesure où le vénétoclax est métabolisé essentiellement par le CYP3A, il existe des interactions médicamenteuses. Un traitement concomitant par vénétoclax et des substrats du

CYP3A peut entraîner des effets indésirables graves et peut accroître le risque de SLT en début de traitement. Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 LLC en présence d'une délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 est associée à un pronostic particulièrement défavorable.

► Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est non établi en l'absence de donnée. En 1^{ère} ligne dans la LLC avec délétion 17p/mutation TP53, les données reposent sur 5 patients issus d'une cohorte de tolérance (étude M13-982) et aucun n'était « inéligible » à idelalisib ou ibrutinib conformément aux critères d'inclusion/non inclusion de cette étude. Le profil de tolérance est marqué par une toxicité hématologique (neutropénies et anémies notamment), des infections, des troubles digestifs et le risque de syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique à l'instauration du traitement malgré les mesures de prévention.

► Il existe une alternative en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib : l'association idelalisib + rituximab. Il n'existe pas d'alternative en cas d'inéligibilité à idelalisib + rituximab.

► VENCLYXTO, en monothérapie, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la LLC non précédemment traitée avec délétion 17p/mutation TP53 chez des patients qui seraient inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (cf. partie 9 du présent document).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et tout particulièrement en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 ;
- la faible prévalence de la LLC avec délétion 17p/mutation TP53 (7 à 10% en 1^{ère} ligne de traitement) ;
- la difficulté qu'il y a à identifier des patients relevant de l'indication d'après l'avis d'experts ;
- l'absence de donnée d'efficacité dans cette population particulière et donc l'absence d'impact démontré de VENCLYXTO sur la survie globale et la qualité de vie, au prix d'une toxicité, notamment hématologique non négligeable ;
- des modalités d'instauration du traitement et de(s) hospitalisation(s) associée(s) et bien que VENCLYXTO soit une forme d'administration orale, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins ;

VENCLYXTO, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO, en monothérapie, est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans le « traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. »

10.1.2 LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients

adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen. Les données sont à ce jour très limitées et issues d'une étude de phase II non comparative en cours. Le profil de tolérance est marqué par une toxicité hématologique (neutropénies et anémies notamment), des infections, des troubles digestifs et le risque de syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique à l'instauration du traitement malgré les mesures de prévention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital ; et tout particulièrement en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 ;
- la faible prévalence de la LLC avec délétion 17p/mutation TP53 (7 à 10% en 1ère ligne de traitement) ;
- du besoin médical important tout particulièrement dans la LLC avec délétion 17p ou de mutation TP53 et après échec ou progression avec l'un des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B ;
- des données très limitées issues d'une étude non comparative ne permettant pas de démontrer un impact sur la survie globale et la qualité de vie ;
- des modalités d'instauration du traitement et de(s) hospitalisation(s) associée(s) et bien que VENCLYXTO soit une forme d'administration orale, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins ;

VENCLYXTO, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO est important dans « le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.»

10.1.3 LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen. Les données sont à ce jour très limitées et issues d'une étude de phase II non comparative en cours. Le profil de tolérance est marqué par une toxicité hématologique (neutropénies et anémies notamment), des infections, des troubles digestifs et le risque de syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique à l'instauration du traitement malgré les mesures de prévention.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital ;
- de la prévalence de la LLC sans délétion 17p/TP53 (90% en 1ère ligne de traitement)

- du besoin médical important tout particulièrement après échec ou progression à la fois avec chimio-immunothérapie et l'un des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B ;
 - des données très limitées issues d'une étude non comparative ne permettant pas de démontrer un impact sur la survie globale et la qualité de vie ;
 - des modalités d'instauration du traitement et de(s) hospitalisation(s) associée(s) et bien que VENCLYXTO soit une forme d'administration orale, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins ;
- VENCLYXTO, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO, en monothérapie, est important dans « le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des pourcentages de réponse globale élevés issus d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 64 patients, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique non négligeable,
- du risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients,
- du besoin médical important dans les situations d'échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B,

la Commission considère que VENCLYXTO, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés au paragraphe 06 du présent document.

010.3 Population cible

La population cible de VENCLYXTO peut se détailler en 2 situations cliniques :

- en présence d'une délétion 17p ou mutation TP53, en 2^{ème} ligne et plus chez les patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B
- en l'absence de délétion 17p ou mutation TP53, en 3^{ème} ligne et plus, chez les patients en « échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».

Prenant en compte :

- le nombre de nouveaux cas de LLC en France en 2012 : 4 464 patients.
- les stades B et C de Binet qui représentent près de 40%¹⁴ des cas, soit 1 790 nouveaux cas par an ;
- la délétion 17p qui représente 7 à 10%^{15,16} de la population LLC en 1^{ère} ligne ;

¹⁴ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. European Journal of Haematology 2008;81:253-8

- le pourcentage de patients en rechute ou réfractaire à un traitement par idelalisib ou ibrutinib, estimé à 50% par avis d'experts,
- et d'après avis d'experts,

La population cible de VENCLYXTO serait au maximum de 1 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VENCLYXTO, en monothérapie, aux posologies de l'AMM, uniquement dans le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VENCLYXTO, en monothérapie, dans le traitement de la LLC « en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. »

► Taux de remboursement proposé : 100%

► Conditionnements

Dans la mesure où l'objectif est d'atteindre une dose de 400 mg/jour, le conditionnement en boîte de 112 ne permet pas une délivrance pour 30 jours de traitements. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement pour les traitements d'un mois.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande qu'une hospitalisation, a minima, le jour de l'administration par voie orale de la première dose de vénétoclax soit réalisée pour l'ensemble des patients en raison du risque de syndrome de lyse tumorale.

► Demandes de données

En raison des données d'efficacité et de tolérance très préliminaires à ce jour, la Commission réévaluera VENCLYXTO dans un délai maximal de 1 an avec les données sollicitées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (données de suivi de l'étude M14-032).

¹⁵ Chevallier P, Penther D, Avet-Loiseau H, et al. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2002 Jan;116(1):142-50.

¹⁶ Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. Cancer Genet. 2013;206:49-62

ANNEXE 1

Tableau 1. Définitions du syndrome de lyse tumorale biologique selon Cairo-Bishop et selon Howard

| | Cairo-Bishop (Amendement au protocole n°1) | Howard (Amendements au protocole n°2 et 3) |
|--------------|---|--|
| | Au moins deux des critères ci-dessous, entre 3 jours avant et 7 jours après l'initiation du traitement | Au moins deux des critères ci-dessous au cours de la même période de 24h, entre 3 jours avant et 7 jours après l'initiation du traitement |
| Acide urique | ≥ 476 mmol/L (≥ 8,0 mg/dL) ou augmentation de 25% par rapport à la valeur de référence | > 475,8 mmol/L (> 8,0 mg/dL) |
| Potassium | ≥ 6,0 mmol/L (≥ 6,0 mEq/L) ou augmentation de 25% par rapport à la valeur de référence | > 6,0 mmol/L (> 6,0 mEq/L) |
| Phosphore | ≥ 1,45 mmol/L (≥ 4,5 mg/dL) ou augmentation de 25% par rapport à la valeur de référence | > 1,45 mmol/L (> 4,5 mg/dL) |
| Calcium | ≤ 1,75 mmol/L (≤ 7,0 mg/dL) ou diminution de 25% par rapport à la valeur de référence | Corrigé : < 1,75 mmol/L (< 7,0 mg/dL) |

Les patients reçoivent une hydratation adéquate (± alkanisation) et un agent hypo-uricémiant.

Tableau 2. Définitions du syndrome de lyse tumorale clinique selon Cairo-Bishop et selon Howard

| Cairo-Bishop (Amendement au protocole n°1) | Howard (Amendements au protocole n°2 et 3) |
|--|---|
| Présence d'un syndrome de lyse tumorale biologique et au moins un des critères ci-dessous | |
| Créatinine : ≥ 1,5 LNS (> 12 ans ou ajustée sur l'âge) | Créatinine : augmentation de 0,3 mg/dL (26,5 mmol/L) ou ≥ 1,5 LNS ou présence d'une oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant 6h) |
| Arythmie cardiaque ou mort subite | Dysrythmie cardiaque ou mort subite probablement ou définitivement causée par une hypercalcémie |
| Saisie | Saisie, dysrythmie cardiaque, mort subite, irritabilité neuromusculaire ou arrêt cardiaque probablement ou définitivement causée par une hypocalcémie |

LNS : Limite Normale Supérieure

Tableau 3. Catégories de risque de syndrome de lyse tumorale

| Risque de syndrome de lyse tumorale | Caractéristiques de la maladie |
|--|---|
| Risque faible | Pas d'adénopathie volumineuse ET Nombre absolu de lymphocytes < 25.10 ⁹ /L |
| Risque modéré | Adénopathie volumineuse : ≥ 5 cm et < 10 cm OU Nombre absolu de lymphocytes ≥ 25.10 ⁹ /L |
| Risque élevé | Adénopathie volumineuse : ≥ 10 cm OU Adénopathie volumineuse : ≥ 5 cm ET nombre absolu de lymphocytes ≥ 25.10 ⁹ /L |