

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

acalabrutinib

**CALQUENCE 100 mg,**

comprimé pelliculé

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023

→ Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

→ Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

Avis favorable au remboursement dans des indications restreintes de l'AMM à savoir dans :

- le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab uniquement :
  - chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 lorsqu'ils sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;
  - chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) ;
- le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précision sur le contexte de la demande	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité CALQUENCE 100mg (acalabrutinib), comprimé pelliculé.</li> <li>– Cette spécialité est un complément de gamme de CALQUENCE (acalabrutinib) 100 mg en gélule.</li> <li>– Pour rappel, cette spécialité a été évaluée à trois reprises par la Commission de la Transparence : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Une première évaluation, en date du 05 mai 2021<sup>1</sup>, octroyant un SMR IMPORTANT et une ASMR V dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab uniquement chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ainsi que chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53), et dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus de la LLC, en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.</li> <li>• Cette spécialité a été réévaluée le 15 décembre 2021<sup>2</sup> dans le cadre de son indication en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement de la LLC, la CT a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (quel que soit le statut mutationnel).</li> <li>• Enfin, la CT a réévalué cette spécialité, 22 mars 2023<sup>3</sup>, octroyant SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab uniquement : chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).</li> </ul> </li> </ul>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	acalabrutinib (L01EL02) <b>CALQUENCE 100 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquettes aluminium de 60 comprimés (CIP : 34009 302 708 8 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ASTRAZENECA
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM :</b> « CALQUENCE, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. CALQUENCE, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CALQUENCE du 05 mai 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - CALQUENCE \(acalabrutinib\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence-de-calquence-du-05-mai-2021)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CALQUENCE du 15 décembre 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - CALQUENCE 100 mg \(acalabrutinib\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence-de-calquence-du-15-decembre-2021)

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CALQUENCE du 22 mars 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - CALQUENCE \(acalabrutinib\) - Leucémie lymphoïde chronique \(LLC\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence-de-calquence-du-22-mars-2023)

	<p><i>adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. »</i></p> <p><b>Périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab uniquement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 lorsqu'ils sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;</li> <li>• chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) ;</li> </ul> </li> <li>– le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie.</li> </ul>
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure d'octroi) : 05 novembre 2020</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <p>Avis positif du CHMP le 24 juin 2021 : EMEA/H/C/005299/II/0005</p> <p>Avis positif du CHMP le 30 septembre 2021 : EMEA/H/C/005299/II/0007</p> <p>Avis positif du CHMP le 11 novembre 2021 : EMEA/H/C/005299/II/0004</p> <p>Avis positif du CHMP le 12 janvier 2023 : EMEA/H/C/005299/II/0013</p> <p>Avis positif du CHMP le 15 décembre 2022 : EMEA/H/C/005299/X/0009/G (version en vigueur)</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH).</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang.</p> <p>Renouvellement de la prescription limitée à certains professionnels de santé : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).</p> <p><b>Statut particulier</b></p> <p>Une ATU de cohorte (ATUc) a été autorisée (début le 09/07/2020 et fin le 24/11/2020) dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,</li> <li>– en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib.</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 7 juin 2023.</li> </ul> </li> </ul>

## 2. Compléments d'information

Cette nouvelle présentation conserve les mêmes indications thérapeutiques que la forme gélule évaluée précédemment par la CT sans modification de la voie d'administration, du schéma posologique ni du dosage et du nombre d'unités par conditionnement. Contrairement aux gélules d'acalabrutinib dont l'absorption est altérée lorsqu'elles sont administrées avec des médicaments diminuant l'acidité gastrique, les comprimés d'acalabrutinib peuvent être co-administrés avec les médicaments diminuant l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2, antiacides) (cf. rubrique 4.5).

Cette demande d'inscription repose sur deux études de bioéquivalence (étude NCT04768985 et NCT04488016) visant à évaluer la biodisponibilité ainsi que l'effet des IPP et des aliments sur la formulation des comprimés.

Il a été démontré que les comprimés et les gélules de CALQUENCE (acalabrutinib) sont bioéquivalents. Les comprimés de CALQUENCE (acalabrutinib) contiennent du maléate d'acalabrutinib, une forme saline de l'acalabrutinib qui montre une solubilité plus élevée à un pH élevé que la base d'acalabrutinib, qui est la substance active des gélules de CALQUENCE (acalabrutinib). Les comprimés de CALQUENCE (acalabrutinib) ont ainsi une meilleure absorption lors d'une co-administration avec les médicaments diminuant l'acidité gastrique (cf. rubrique 5.2 du RCP).

Pour rappel, CALQUENCE (acalabrutinib) est sujet à des risques d'interaction médicamenteuse. En effet, l'acalabrutinib et son métabolite actif sont principalement métabolisés par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), et ces deux substances sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP) (cf. rubrique 4.5 du RCP).

## 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :**

### 3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de CALQUENCE (cf. avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2022<sup>1</sup> et du 15/12/2022<sup>2</sup>).

Bien que disposant d'une AMM depuis le 15/11/2022 dans l'indication suivante « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) », BRUKINSA (zanubrutinib) n'a à ce jour pas encore été évaluée au titre du droit commun. Ainsi, cette spécialité n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

### 3.2 Service Médical Rendu

#### 3.2.1 LLC chez des patients non préalablement traités

- ➔ 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.

- CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
  - important pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, chez les patients adultes ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) ;
  - mal établi en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 faute de donnée.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la LLC chez les patients adultes ne présentant pas de délétion (del)17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53). Dans les autres situations CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec :
  - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
  - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude ouverte) ;
  - de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

### 3.2.2 LLC chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur

- 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 est important pour les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
  - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
  - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude ouverte) ;
  - de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par CALQUENCE (acalabrutinib) est important dans :**

- **le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab uniquement :**
  - **chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,**
  - **chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53),**
- **le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie.**

**La Commission considère que le service médical rendu par CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab est insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

**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 dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab uniquement chez les patients adultes ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53), ainsi que dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, en monothérapie et aux posologies de l'AMM.**

**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 dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

### 3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

**Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.**

### 3.4 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de la LLC n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021 et du 15 décembre 2021 de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib).

La population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, en 1<sup>ère</sup> ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ou bien en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 peut être estimée à environ 1050 patients par an (avec une sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine)<sup>1</sup>.

La population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur est estimée à environ 1500 patients par an<sup>2</sup>.

Au total, la population cible de CALQUENCE (acalabrutinib) dans les indications retenues au remboursement est estimée à environ 2 550 nouveaux patients par an :

- 1050 patients non précédemment traités,
- 1500 patients ayant bénéficié d'un traitement de première ligne.

### 3.5 Autres recommandations de la Commission

#### → Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.