

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019

vénétoclax**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	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Venclyxto en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab démontrée par rapport à bendamustine + rituximab, dans une étude en ouvert, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), la médiane de SSP n'ayant pas été atteinte dans le groupe VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab et ayant été de 17 mois dans le groupe bendamustine + rituximab ; - l'absence de donnée robuste sur la survie globale considérée comme un critère exploratoire, du fait de la séquence hiérarchique d'analyse des critères secondaires interrompue en amont, - l'absence de donnée robuste de qualité de vie, <p>la Commission considère que l'association VENCLYXTO + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bendamustine + rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.</p>
ISP	VENCLYXTO en association au rituximab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VENCLYXTO en association au rituximab constitue une option de traitement chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, notamment l'ibrutinib, n'est pas connue. Le choix du traitement de 2^{ème} ligne et plus entre ces molécules doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et des profils de toxicité de chacune des modalités.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Conditionnements</p> <p>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.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>La Commission recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par un scanner, lymphocytose, clairance de la créatinine) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation (orale ou intraveineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 05/12/2016 : AMM conditionnelle <u>en monothérapie</u> dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, ou • 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>29/10/2018 : Extension d'indication <u>en association avec le rituximab</u> pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>Le 12 octobre 2018, le statut de médicament orphelin a été retiré à VENCLYXTO.</p> <p>Le 20 novembre 2018, l'AMM conditionnelle a été levée suite aux résultats issus du rapport intermédiaire de l'étude de phase II M14-032 évaluant l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en monothérapie chez les patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire à un traitement par inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</p> <p>L'AMM est associée à un Plan de Gestion de Risques (PGR) avec mise en place d'une étude d'efficacité et de sécurité post-autorisation (étude MURANO, détaillée dans le présent avis). Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance (incluant notamment le risque de syndrome de Richter) du 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.</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</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

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription des spécialités VENCLYXTO, à base de vénétoclax, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans une nouvelle indication en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Pour rappel, les spécialités VENCLYXTO (vénétoclax) disposent depuis décembre 2016 d'une AMM en monothérapie pour le traitement de la 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, ou,
- 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 a estimé dans son avis du 5 juillet 2017¹ que le Service Médical Rendu (SMR) de VENCLYXTO (vénétoclax) en monothérapie était important et qu'il n'y avait pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans le traitement de la LLC :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53, uniquement chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou
- 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 a en revanche octroyé un SMR 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 en considérant que VENCLYXTO (vénétoclax) en monothérapie n'avait pas de place dans cette indication au regard notamment des données très limitées et de son profil de tolérance.

La Commission a par ailleurs recommandé qu'une hospitalisation, à minima, le jour de l'administration de la première dose de vénétoclax soit réalisée en raison du risque de syndrome de lyse tumorale et a souhaité réévaluer VENCLYXTO (vénétoclax) dans un délai maximal de 1 an avec les données sollicitées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. Cette réévaluation fait l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Venclyxto en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la 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, ou
- 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

« *Schéma de titration de dose*

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 de 400 mg, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose

Semaine	Dose quotidienne de vénétoclax
1	20 mg
2	50 mg

¹ Avis de la Commission du 5 juillet 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf [accédé le 14/06/2019]

3	100 mg
4	200 mg
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.

Dose post-titration pour le vénétoclax en association avec le rituximab

La dose recommandée de vénétoclax en association avec le rituximab est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1 pour les détails du schéma d'administration de l'association).

Le rituximab doit être administré après que le patient ait terminé le schéma de titration de dose et qu'il ait reçu la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax pendant 7 jours.

Le vénétoclax doit être pris pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab (voir rubrique 5.1 du RCP). [...] »

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'homme². 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.

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 Binet³ 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 ans⁴,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane de 5 à 8 ans⁵,
- 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 a été 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, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B^{6,7,8}.

² Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013.

³ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-206

⁴ 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

⁵ Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

⁶ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

⁷ 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.

⁸ 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.

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), en l'absence de maladie évolutive, 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 et de l'état général du patient^{9,10}.

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 ou l'association idelalisib + rituximab chez les patients inéligibles à l'ibrutinib. Le vénétoclax a également une AMM en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B cependant la Commission de la transparence a considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication¹. 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'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R-Clb], rituximab + bendamustine [R-B], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib (selon la Commission de la transparence uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose¹¹).

La majorité des patients (78 %) ¹² évoluent vers une rechute ou sont réfractaires au traitement de 1^{ère} ligne.

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde 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.

D'après les recommandations de l'ESMO 2017¹⁰ et du NCCN 2019¹³, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces trois options thérapeutiques :

- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax.

Dans son avis du 5 juillet 2017¹, la commission de la Transparence, a cependant considéré que VENCLYXTO (vénétoclax) devait être positionné comme traitement de recours dans les situations suivantes uniquement:

- 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),
- 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).

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques alternatives en traitement de 2^{ème} ligne ou plus. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale¹³. A noter qu'ARZERRA (ofatumumab) n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez

⁹ 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.

¹⁰ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E-update (27 juin 2017). Disponible en ligne: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence IMBRUVICA du 08/02/2017

¹² Avis de la Commission du 17 juin 2015. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf [accédé le 14/06/2019]

¹³ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 5.2019. May 2019

les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab¹⁴ et que son AMM été abrogée en Europe en février 2019.

L'ESMO en 2017¹⁰ 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/mutation TP53. Les recommandations de la SFH de 2012⁹ sont antérieures à l'AMM des deux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B disponibles à ce jour (ZYDELIG (idelalisib [AMM 2014]) et IMBRUVICA (ibrutinib [AMM 2014])) et de l'inhibiteur du BCL-2 évalué dans le présent avis (VENCLYXTO (vénétoclax [AMM 2016])).

La mise à disposition récente des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B ainsi que du vénétoclax (inhibiteur de BCL-2) a permis une meilleure couverture du besoin chez les patients en rechute ou réfractaires. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées chez ces patients.

¹⁴ Avis de la Commission du 30 mai 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16898_ARZERRA_PIC_REEV_Avis%20CT16898.pdf [accédé le 14/06/2019]

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO sont les traitements indiqués chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne et plus).

A la date de réalisation de l'étude MURANO (mars 2014), les recommandations de la SFH 2012⁹ préconisaient en traitement des rechutes selon le niveau de risque d'échec avec FCR (association fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) :

- patients à très haut risque (maladie réfractaire ou rechute précoce (moins de deux ans en cas de traitement par FCR), ou émergence d'une anomalie de *TP53* :
 - o alemtuzumab (± corticoïdes),
 - o une association incluant de l'aracytine haute dose, des sels de platine et un anti-CD20
 - o une association bendamustine et anti-CD20.
- patients à risque intermédiaire (rechute dans un délai de deux à quatre ans après FCR) :
 - o pas d'attitude thérapeutique validée,
 - o l'allogreffe doit être envisagée chez les sujets de moins de 65 ans
- patients à faible risque (en cas de rechutes tardives dans un délai supérieur à quatre ans) :
 - o FCR
 - o association bendamustine et rituximab en l'absence de délétion 17p.

ARZERRA (ofatumumab) était indiqué chez les patients doubles réfractaires.

Depuis, de nouvelles molécules sont désormais préférentiellement recommandés dans les cas de LLC en rechute ou réfractaire^{10,13} :

- en cas d'absence de délétion 17p/mutation TP53 : ibrutinib, idelalisib en association au rituximab
- en cas de délétion 17p/mutation TP53 : ibrutinib, idelalisib en association au rituximab et vénétoclax

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) est une option thérapeutique alternative.

L'alemtuzumab (CAMPATH), malgré sa place marginale dans la stratégie thérapeutique de traitement de la LLC en 2^{ème} ligne, est disponible en ATU nominative et cité dans les recommandations comme option thérapeutique en cas de rechute ou chez les patients réfractaires. Cette spécialité est donc considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de VENCLYXTO.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IMBRUVICA (ibrutinib) <i>Janssen-Cilag</i>	Non (inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B)	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur [...].	17/06/2015 (Ins.)	Important	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, [...]	Oui
ZYDELIG (idelalisib) <i>Gilead</i>	Non (inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B)	Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur [...]	17/06/2015 (Ins.)	Important	ZYDELIG en association au rituximab, au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur	Oui
VENCLYXTO (vététoclox) <i>Abbvie</i>	Oui	Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC : - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes <u>en échec</u> [...] <u>à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B^s</u> . - 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.	05/07/2017 (Ins.)	Important	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 <u>en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B</u> . [...]	Oui
CAMPATH (alemtuzumab) <i>Sanofi Aventis France</i>	Non (anticorps monoclonal)	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B pour laquelle une polychimiothérapie	NA***	NA***	NA***	ATUn suite abrogation d'AMM

		comportant de la fludarabine n'est pas appropriée				
--	--	---	--	--	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique, ATUn : ATU nominative, Ins : incription, NA : non applicable

\$ la sous-indication de VENCLYXTO en monothérapie dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B correspond à une 1^{ère} ligne de traitement, différente de l'AMM de VENCLYXTO en association et par conséquent, ne figure pas dans ce tableau.

A noter que l'ofatumumab (ARZERRA) n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (cf. avis de la commission pour ARZERRA du 30/05/2018¹⁴) et que son AMM été abrogée en Europe en février 2019. Cette spécialité n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de VENCLYXTO.

A noter également que l'ibrutinib (IMBRUVICA) et l'idelalisib (ZYDELIG) disposent depuis 2016 d'extensions d'indications chez les patients en échec à au moins un traitement antérieur avec d'autres associations de traitement :

- pour IMBRUVICA : en association à la bendamustine et au rituximab,
- pour ZYDELIG : en association à l'ofatumumab,

Les laboratoires respectifs n'ayant pas sollicité l'inscription de ces spécialités dans ces extensions d'indications^{15,16}, ces associations n'ont pas été évaluées par la Commission et ne sont pas prises en charge par la solidarité nationale dans ces situations.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles.

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude MURANO (mars 2014), les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO en association au rituximab en 2^{ème} ligne et plus étaient l'alemtuzumab, l'immunochimiothérapie (notamment l'association bendamustine + rituximab) et l'ofatumumab, selon le niveau de risque du patient.

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO en association au rituximab sont les inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib et idelalisib), le vénétoclax en monothérapie et l'alemtuzumab. Compte tenu d'un développement concomitant avec les inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, on ne dispose pas de données comparatives entre ces médicaments.

¹⁵ Avis de la Commission du 13 septembre 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16403_IMBRUVICA_PIS_EI_NON_DEMANDEE_Avis1_CT16403.pdf [accédé le 14/06/2019]

¹⁶ Avis de la Commission du 30 novembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15799_ZYDELIG_QD_RCP_Avis2_CT15774&15799.pdf [accédé le 14/06/2019]

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

VENCLYXTO a obtenu l'AMM aux Etats-Unis et au Canada.

Les données de prise en charge dans l'extension d'indication en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui (27/02/2019)	Extension d'indication (R/R)
Allemagne	Oui (31/10/2018)	Extension d'indication (R/R)
Autriche	Oui (01/11/2018)	Extension d'indication (R/R)
Danemark	Oui (01/11/2018)	Extension d'indication (R/R)
Pologne	En cours d'évaluation	Extension d'indication (R/R)
Portugal		
Turquie		

R/R : en rechute/ou réfractaire

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une étude de phase Ib M13-365¹⁷ de recherche de dose qui a eu pour objectif d'évaluer la tolérance du vénétoclax en association au rituximab chez 49 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Compte tenu de l'objectif de cette étude, celle-ci ne sera pas détaillée dans cet avis,
- une étude de phase III (MURANO)¹⁸ qui a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité du vénétoclax en association au rituximab par rapport à la bendamustine en association au rituximab chez des patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude MURANO

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude MURANO ¹⁸
Type d'étude	Etude de phase III de supériorité randomisée en ouvert ¹⁹ .
Dates et lieux	1 ^{er} patient randomisé le 31 mars 2014 Dernier patient randomisé : 23 septembre 2015. L'étude est toujours en cours.

¹⁷ Seymour JF, Ma S, Brander DM et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. Lancet Oncol. 2017 ;18 :230-40.

¹⁸ Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018 ; 378 :1107-20

¹⁹ La randomisation en ouvert a été justifiée ainsi par le laboratoire :

« Une étude en ouvert a été le choix d'Abbvie pour permettre aux patients randomisés du bras B+R :

- de ne pas recevoir de placebo pendant les 18 mois après les 6 cycles de traitement
- d'éviter une fausse phase de titration de dose qui implique une surveillance particulière du patient
- et ainsi d'améliorer le confort des patients. »

	109 centres dans 20 pays : Australie, Autriche, Belgique, Canada, République Tchèque, Danemark, France (n=29 patients dans 13 centres soit 7,4% des 389 patients randomisés au total dans l'étude), Allemagne, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Pologne, République de Corée, Russie, Espagne, Suède, Taïwan, USA, Royaume-Uni
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de vénétoclax en association à rituximab (V+R) par rapport à la bendamustine en association au rituximab (B+R) chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • âge \geq 18 ans • diagnostic de LLC selon les critères diagnostic publiés <ul style="list-style-type: none"> ○ patients ayant eu des lymphocytes B exprimant CD5, CD19 / 20 et CD23 avec une délétion sur les chaînes légères lambda ou kappa. Les pro-lymphocytes ne pouvaient pas représenter plus de 55% du total des lymphocytes circulants. Au moment du diagnostic (<i>i.e.</i> avant le traitement de première ligne), le nombre de lymphocytes périphériques devaient être $> 5\ 000/\text{mm}^3$. • les patients devaient remplir un des critères suivants en accord avec les critères iwCLL : <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Patients en rechute</i> : ayant précédemment présenté une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) mais ayant progressé après une période de 6 mois ou plus ○ <i>Patients réfractaires</i> : échec au traitement ou progression dans les 6 mois suivant le dernier traitement pour la LLC • patients ayant reçu au moins 1 ligne²⁰ de traitement mais pas plus de 3 lignes, comprenant au moins une ligne de chimiothérapie standard en accord avec les recommandations en vigueur, • pour les patients avec une délétion (17p) : au moins 1 ligne de chimiothérapie standard mais pas plus de 3 lignes <u>OU</u> au moins une ligne comprenant alemtuzumab • patients déjà traités par bendamustine seulement si la durée de la réponse à ce traitement était \geq à 24 mois • ECOG \leq 1
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • transformation de la LLC en LNH (<i>i.e.</i> transformation de Richter, leucémie prolymphocytaire ou lymphome diffus à grandes cellules B) ou atteinte du système nerveux central par la LLC, • patients ayant eu une transplantation de cellules souches allogéniques, • anémie hémolytique auto-immune ou thrombopénie auto-immune non contrôlée, • antécédent d'intolérance à la bendamustine (définie par une toxicité au traitement ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement) ou toute autre contre-indication à la bendamustine, • résultat positif aux tests de l'hépatite B et de l'hépatite C, • patient ayant reçu un anticorps monoclonal anti-LLC dans les 8 semaines précédant l'étude, • patient ayant reçu tout traitement anticancéreux incluant chimiothérapie ou radiothérapie et corticothérapie à visée anti-néoplasique, traitement étudié, incluant les thérapies ciblées dans les 28 jours précédant l'étude.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans 2 groupes de traitement (cf. figure 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe Vénétoclax + rituximab (V+R) : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Vénétoclax</u>: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase de titration pendant 5 semaines ▪ 400 mg per os (1 fois par jour, Cycles 1-6) ▪ 400 mg per os (1 fois par jour) jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à 2 ans après le J1 du cycle 1 ○ <u>Rituximab</u>: 375 mg/m² (J1, Cycle 1), 500 mg/m² (J1, Cycles 2-6) en IV - Groupe Bendamustine + rituximab (B+R) : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bendamustine</u> : 70 mg/m² (J1 et J2, Cycles 1-6)

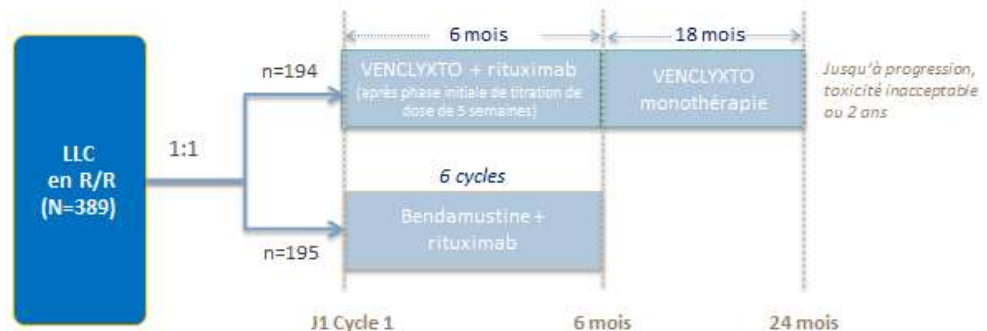
²⁰ une ligne de traitement était définie comme au moins 2 cycles de traitement pour cette ligne.

- Rituximab : 375 mg/m² (J1, Cycle 1), 500 mg/m² (J1, Cycles 2-6) en IV

La randomisation a été stratifiée selon les facteurs suivants :

- présence ou absence de la délétion 17p (évaluée localement)
- le risque (haut/faible) pour chaque patient :
 - Patients à haut risque : définis comme la présence d'une délétion 17p ou l'absence de réponse à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie ou rechute dans les 12 mois suivant une chimiothérapie ou dans les 24 mois suivant une immunochemiothérapie
 - Patients à faible risque : définis lorsque la rechute a eu lieu plus de 12 mois après une chimiothérapie ou plus de 24 mois après une immunochemiothérapie
- la région géographique

Figure 1. Schéma de l'étude MURANO



Chaque cycle correspondait à 28 jours.

Les patients randomisés dans le groupe V+R ont eu une phase initiale de titration de dose de vénétoclax de 4 à 5 semaines pour atteindre une dose de 400 mg par jour de vénétoclax. Suite à cette phase de titration, les patients ont reçu 6 cycles de rituximab et ont continué à recevoir vénétoclax à la dose de 400 mg par jour. Les patients qui n'ont pas progressé à l'issue des 6 cycles ont continué à recevoir vénétoclax en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans à partir du 1^{er} jour du cycle 1 de l'association V+R.

Les patients randomisés dans le groupe B+R ont reçu 6 cycles de l'association bendamustine + rituximab.

La réponse au traitement a été évaluée par l'investigateur à partir d'un examen clinique, d'examens de laboratoires et d'imagerie par scanner, en accord avec les recommandations iwCLL, aux dates suivantes :

- évaluation de la réponse clinique à J1 de chaque cycle de traitement par l'association V+R ou B+R
- évaluation complète de la réponse, incluant les scanners (dans les 14 jours du cycle 4, J1)
- évaluation de la réponse clinique à la fin du traitement par l'association (4 semaines \pm 7 jours après J1 du dernier cycle de V+R ou de B+R ou J1 du dernier cycle de traitement reçu en cas d'arrêt prématuré)
- évaluation complète de la réponse, incluant des scanners, à 8-12 semaine après la fin du traitement en association (= 8 à 12 semaines après J1 du 6^{ème} cycle ou 8 à 12 semaine après J1 du dernier cycle reçu en cas d'arrêt prématuré).

La réponse et la progression de la maladie ont été évaluées cliniquement tous les 3 mois (les 3 premières années) puis tous les 6 mois (pendant 2 ans ou jusqu'à arrêt de l'étude). A tout moment de l'étude, en cas d'évaluation clinique ou de résultats de laboratoire suggérant une amélioration de la réponse de maladie stable à réponse partielle (RP) ou de RP à réponse complète (RC), l'imagerie devait être réalisée pour confirmer la réponse. Une biopsie de la moelle osseuse pouvait également être réalisée à tout moment de l'étude pour confirmer une RC.

	<p>Concernant l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD), les échantillons de sang périphériques ont été collectés à l'inclusion, dans les 14 jours suivant le J1 du cycle 4 et à la fin du traitement par l'association (ou de la visite finale en cas d'arrêt précoce du traitement). La MRD dans le sang périphérique a été ensuite évaluée lors des visites de suivi ou dès que les patients avaient une réponse (RC ou RP). La MRD a été également évaluée dans la moelle osseuse chez les patients répondeurs (RC ou RP) lors de la visite de fin de traitement par l'association ou lors de toute visite ultérieure (évaluation non obligatoire). Les échantillons ont été analysés par un laboratoire centralisé par ASO-PCR et cytométrie en flux.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur, correspondant au délai entre la date de randomisation et la date de première progression ou rechute (telle que définie dans les recommandations iwCLL 2008) ou le décès quel que soit la cause.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p>Critères secondaires hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de meilleure réponse complète (RC) évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI), correspondant au pourcentage de patients ayant pour meilleure réponse une RC ou une RCi²¹ au cours de l'étude - Taux de meilleure réponse globale évaluée par le CRI, correspondant au pourcentage de patients ayant pour meilleure réponse une RC, RCi, RPn²² ou RP au cours de l'étude - Survie globale (SG), correspondant au délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle que soit la cause. Les patients dont le décès n'était pas renseigné à la date d'analyse ont été censurés à la dernière date à laquelle les patients étaient connus encore vivant. <p>Autres critères secondaires non hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI et par l'investigateur chez les patients avec une délétion (17p) (identifiée par FISH), • Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI, • Taux de meilleure réponse globale évaluée par l'investigateur • ORR, RC, RCi, RP, RPn à la visite de fin de traitement par l'association (évaluations par le CRI et par l'investigateur), • Survie sans événement (SSE) évaluée par l'investigateur, définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de rechute, de décès ou d'initiation d'un nouveau traitement pour la LLC, • Durée de la réponse évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la première réponse documentée (RC/RCi/RPn ou RP) et la progression de la maladie, la rechute ou le décès quelle que soit la cause, • Délai jusqu'à un nouveau traitement pour la LLC, défini par le délai entre la randomisation et le début d'un nouveau traitement pour la LLC ou le décès quelle que soit la cause, • MRD indétectable²³ sur sang périphérique à la visite de fin de traitement par l'association. • Qualité de vie évaluée par 2 questionnaires spécifiques du cancer (MDASI²⁴ et EORTC QLQ-C30²⁵) et un questionnaire spécifique de la LLC (EORTC QLQ-CLL 16²⁶)

²¹ RCi : réponse complète avec récupération médullaire incomplète

²² RPn : réponse partielle nodulaire

²³ La négativité de la MRD a été définie par la détection de moins d'une cellule LLC pour 10 000 lymphocytes (1.10^{-4}).

²⁴ L'échelle de qualité de vie MDASI est constituée de 25 items évaluant la sévérité des symptômes de la maladie (19 items relatifs à la douleur, fatigue, nausée, troubles du sommeil, détresse, essoufflement, troubles de la mémoire, perte d'appétit, somnolence, bouche sèche, tristesse, vomissements, engourdissements) et les interférences de ces symptômes avec la vie quotidienne par 6 items (marche, activité, travail, relations avec les autres, appréciation de la vie, humeur). L'échelle est cotée de 0 (aucun symptôme) à 10 (symptômes les plus sévères).

²⁵ L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

²⁶ L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-CLL16 est constituée de 16 items évaluant 4 composantes symptomatologiques (fatigue, effets indésirables du traitement, symptômes de la maladie, infection) et 2 composantes

<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>L'analyse principale a été réalisée à l'issue de 186 événements de SSP évalués par l'investigateur.</p> <p>Compte tenu des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • test du log-rank bilatéral avec un seuil de significativité fixé à 0,05, • une puissance de 80% pour détecter un hazard ratio de 0,66 (V+R versus B+R), correspondant à une amélioration médiane de 15,2 mois²⁷ à 23 mois (réduction du risque d'événements de SSP de 34%), • distribution exponentielle de la SSP, • taux annuel d'arrêt de l'étude de 5%, • une analyse intermédiaire d'efficacité réalisée lorsque approximativement 75% des événements totaux de SSP ont été évalués par l'investigateur (<i>i.e.</i> 140 événements de SSP évalués par l'investigateur), <p>le nombre de patients nécessaires a été d'environ 370.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p><u>Analyse principale</u></p> <p>La survie sans progression a été analysée par un test de log-rank bilatéral stratifié sur la délétion del (17p), le risque pronostic et la région géographique. Le hazard ratio et son IC_{95%} ont été calculés par un modèle de régression de Cox stratifié selon les mêmes critères.</p> <p>Une analyse intermédiaire a été prévue au protocole à l'issue de 140 événements de SSP évalués par les investigateurs et le CRI pour évaluer la supériorité de V+R à un seuil de significativité bilatéral de 0,0026 (correspondant à un HR de 0,60). Le protocole prévoyait que le comité indépendant de surveillance et de suivi (iDMC) évalue l'efficacité et la tolérance du traitement à l'analyse intermédiaire et formule des recommandations sur la publication des résultats précoces de l'étude en cas d'efficacité démontrée.</p> <p>L'analyse finale de SSP a été prévue à l'issue de 186 événements évalués par les investigateurs avec un seuil de significativité correspondant de 0,0498 (correspondant à un HR ≤ 0,75).</p> <p><u>Règles de censure de la survie-sans-progression</u> : en cas d'absence de progression, de rechute ou de décès à la date d'analyse, les patients ont été censuré à la date de dernière évaluation de la maladie (ou à la date de randomisation + 1 jour en cas d'absence d'évaluation de la maladie après l'inclusion).</p> <p><u>Analyses de sensibilité de la SSP (critère de jugement principal)</u></p> <p>Les analyses de sensibilité de la survie sans progression (évaluée par le CRI et par l'investigateur) ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - analyse avec un test du log-rank non stratifié entre les deux groupes de traitement, - analyse évaluant l'impact de l'instauration d'un nouveau traitement pour la LLC par les patients alors qu'ils ne répondaient pas aux critères de progression de la maladie. Dans cette analyse, les patients ont été censurés à la date d'initiation du nouveau traitement pour la LLC, - analyse évaluant l'impact des évaluations manquées sur la SSP : les patients ayant progressé ou étant décédés après avoir manqué plus d'une visite consécutive ont été censurés à la dernière date d'évaluation de la réponse précédant les évaluations manquantes. <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u></p> <p>En cas de significativité observée sur le critère de jugement principal, les tests pour les critères secondaires d'efficacité ont été réalisés à un seuil bilatéral de</p>

sur les activités sociales et les inquiétudes sur la santé. L'échelle est cotée de 0 (meilleure qualité de vie- aucun symptômes) à 100 (pire qualité de vie- symptômes sévères).

²⁷ Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011 ; 29:3559-66.

significativité de 0,05 par une méthode hiérarchique séquentielle dans l'ordre suivant :

1. taux de meilleure RC évaluée par le CRI ;
2. taux de meilleure réponse globale évaluée par le CRI ;
3. survie globale

L'ensemble des hypothèses était testé uniquement si la significativité statistique était atteinte pour le critère précédant. Les deux critères de taux de meilleure réponse complète et de taux de meilleure réponse globale évalués par le CRI ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les mêmes facteurs que l'analyse principale.

Les autres critères de jugement secondaires n'ont pas été inclus dans l'analyse hiérarchique séquentielle et sont de ce fait considérés comme exploratoires.

Amendements au protocole :

- 30/03/2018 (après l'analyse intermédiaire de la SSP) : introduction d'un cross-over permettant aux patients du groupe B+R ayant progressé après l'arrêt du traitement de permuter dans le groupe V+R
- 10/06/2014 : modification des mesures de prophylaxie et de suivi pour le risque de syndrome de lyse tumorale

Populations d'analyses :

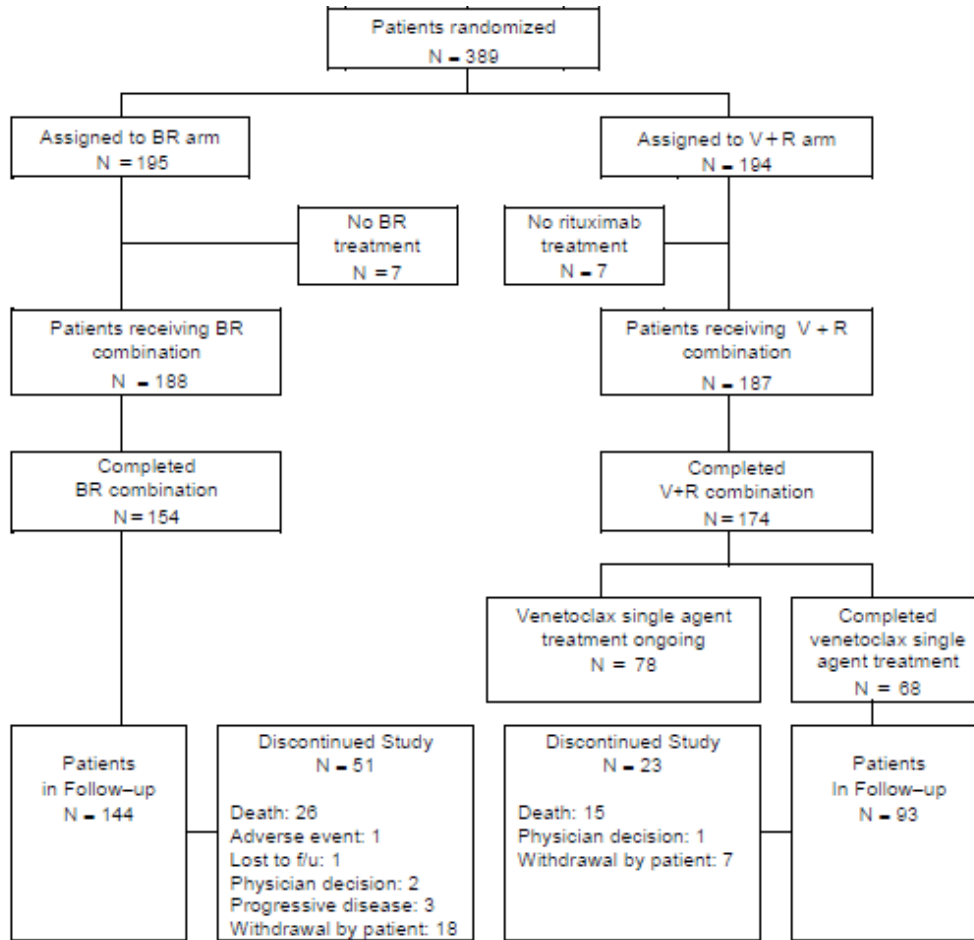
- population ITT correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude,
- population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'un des traitements de l'étude.

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 389 patients ont été randomisés parmi lesquels 194 dans le groupe V+R et 195 dans le groupe B+R (cf. figure 2).

Figure 2. Répartition des populations d'analyse de l'étude MURANO



A la date d'analyse du 8 mai 2017, parmi les patients randomisés :

- 89 % (n=174/194) des patients du groupe V+R et 79 % (n=154/195) des patients du groupe B+R ont terminé la phase de traitement en association
- 35% (n=68/194) des patients du groupe V+R ont terminé la phase de traitement par vénétoclax en monothérapie et 40% (78/194) étaient toujours sous ce traitement

Concernant les arrêts d'étude, 12% (n=23/194) des patients du groupe V+R et 26 % (n=51/195) des patients du groupe B+R ont arrêté l'étude en cours avec comme raison principale le décès (respectivement 15 et 26 décès dans chaque groupe) et le retrait de consentement du patient (respectivement 7 et 18 retraits).

Concernant les arrêts de traitements au cours de l'étude, 25% (n=48/194) des patients du groupe V+R et 17% (n=34/195) des patients du groupe B+R ont arrêté le traitement pendant la période de traitement en association (incluant la phase de titration pour le groupe V+R) et/ou en monothérapie.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes (cf. tableau 1).

La médiane d'âge des patients était de 65 ans (min-max : 22-85) dans les deux groupes parmi lesquels la majorité (86 %) était âgée de moins de 75 ans. Les trois quart des patients étaient des

hommes (70% dans le groupe V+R et 77% dans le groupe B+R) principalement de type caucasien (97 %).

Le délai médian depuis le diagnostic initial de LLC était de 6,4 ans dans le groupe V+R et 7,1 ans dans le groupe B+R. La moitié des patients (50 %) avaient un stade A selon la classification de Binet, 33 % un stade B et 13 % un stade C.

Concernant les facteurs de stratification de l'étude, plus de la moitié des patients (56 % dans le groupe V+R et 60 % dans le groupe B+R) étaient considérés à haut risque par l'investigateur²⁸ et 20 % présentaient une délétion 17p.

Environ un quart des patients (26 %) avaient une mutation TP53 à l'inclusion. Plus de la moitié des patients (56 %) avaient un score ECOG de 0 et 43 % un score ECOG de 1.

A noter que la moitié des patients (54%) présentaient un risque moyen de développer un syndrome de lyse tumorale à l'inclusion défini par une adénopathie volumineuse (≥ 5 cm et < 10 cm) selon l'évaluation radiologique OU un nombre absolu de lymphocytes $\geq 25.10^9/L$.

La totalité des patients ont reçu au moins un traitement antérieur²⁰ parmi lesquels 57 % et 60 % ont reçu un seul traitement dans les deux groupes V+R et B+R respectivement, 29 % dans le groupe V+R et 22 % dans le groupe B+R ont reçu deux traitements, 11 % dans le groupe V+R et 17 % dans le groupe B+R ont reçu 3 traitements antérieurs et 2,1 % et 0,5 % ont reçu plus de 3 traitements. Les principaux traitements antérieurs reçus ont été un protocole FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) pour 54 % des patients dans les deux groupes et un protocole FC (fludarabine, cyclophosphamide) pour 22% des patients du groupe V+R et 14 % des patients du groupe B+R. Parmi l'ensemble des patients, 15 % étaient réfractaires à la fludarabine dans les deux groupes. A noter que 2% des patients environ dans chaque groupe avaient déjà reçu de la bendamustine en association au rituximab.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et traitements antérieurs des patients de l'étude MURANO (population ITT)

	Groupe V+R (n=194)	Groupe B+R (n=195)
Caractéristiques de la maladie		
Région géographique		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
USA/Canada	16 (8,2)	18 (9,2)
Australie/Nouvelle Zelande	44 (22,7)	42 (21,5)
Europe de l'Ouest	66 (34)	65 (33,3)
Europe Centrale et Europe de l'Est	64 (33)	66 (33,8)
Asie	4 (2,1)	4 (2,1)
Délai depuis le 1^{er} diagnostic, année		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
Médiane (min.- max)	6,44 (0,5 - 28,4)	7,11 (0,3 - 29,5)
Stade Binet au diagnostic, n (%)		
<i>n</i> _{évalué}	58	51
Stade A	29 (50,0)	25 (49,0)
Stade B	20 (34,5)	16 (31,4)
Stade C	7 (12,1)	7 (13,7)
Inconnu	2 (3,4)	3 (5,9)
Clairance de la créatinine, n (%)		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
< 50 ml/min	6 (3,1)	10 (5,1)
≥ 50 ml/min	188 (96,9)	185 (94,9)
Risque syndrome de lyse tumorale (SLT) à		

²⁸ Pour rappel, le statut de risque du patient a été défini par l'investigateur à la randomisation comme suit :

- o Patients à haut risque : définis comme la présence d'une délétion 17p ou l'absence de réponse à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie ou rechute dans les 12 mois suivant une chimiothérapie ou dans les 24 mois suivant une immunochimiothérapie
- o Patients à faible risque : définis lorsque la rechute a eu lieu plus de 12 mois après une chimiothérapie ou plus de 24 mois après une immunochimiothérapie

l'inclusion*, n (%)		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
<i>Elevé</i>	54 (27,8)	55 (28,2)
<i>Moyen</i>	106 (54,6)	104 (53,3)
<i>Faible</i>	34 (17,5)	36 (18,5)
Maladie volumineuse « bulky disease »		
<i>n</i> _{évalué}	184	185
< 10 cm	161 (87,5)	158 (85,4)
≥ 10 cm	23 (12,5)	27 (14,6)
Taux de lymphocytes		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
< 100 x 10 ⁹ /L	143 (73,7)	141 (72,3)
≥ 100 x 10 ⁹ /L	51 (26,3)	54 (27,7)
Infiltration de la moelle osseuse		
<i>n</i> _{évalué}	163	171
<i>Oui</i>	138 (84,7)	146 (85,4)
<i>Non</i>	4 (2,5)	4 (2,3)
<i>Inconnu</i>	21 (12,9)	21 (12,3)
Risque (facteur de stratification), n(%)		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
<i>Haut</i>	109 (56,2)	118 (60,5)
<i>Faible</i>	84 (43,3)	75 (38,5)
<i>Inconnu/Manquant</i>	1 (0,5)	2 (1,0)
Statut del(17p) (évalué localement), n(%)		
<i>n</i> _{évalué}	193	195
<i>Non délété</i>	157 (81,3)	154 (79,0)
<i>Délété</i>	34 (17,6)	40 (20,5)
<i>Indéterminé</i>	2 (1,0)	1 (0,5)
Traitements antérieurs anti-cancéreux		
Nombre de traitements antérieurs du cancer reçus		
<i>n</i> _{évalué}	194	195
1	111 (57,2)	117 (60,0)
2	57 (29,4)	43 (22,1)
3	22 (11,3)	34 (17,4)
>3	4 (2,1)	1 (0,5)
Traitements antérieurs anti-cancéreux, sous-catégories		
<i>Agent alkylants</i>	185 (95,4)	182 (93,3)
<i>Analogue des purines</i>	158 (81,4)	157 (80,5)
<i>Ac Anti-CD20</i>	148 (76,3)	153 (78,5)
<i>iBCR</i>	3 (1,5)	5 (2,6)
Principaux traitements antérieurs anti-cancéreux		
<i>FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)</i>	105 (54,1)	108 (55,4)
<i>FC (fludarabine, cyclophosphamide)</i>	43 (22,2)	28 (14,4)
<i>Chlorambucil en monothérapie</i>	27 (13,9)	24 (12,3)
<i>Autre</i>	13 (6,7)	19 (9,7)
<i>R-CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, rituximab)</i>	10 (5,2)	13 (6,7)
<i>Chlorambucil et prednisone</i>	12 (6,2)	8 (4,1)
<i>Bendamustine + Rituximab</i>	4 (2,1)	5 (2,6)
<i>Ofatumumab en monothérapie</i>	4 (2,1)	5 (2,6)
<i>Alemtuzumab en monothérapie</i>	2 (1,0)	5 (2,6)

*le risque de syndrome de lyse tumorale a été défini à partir de la taille des ganglions et du taux de lymphocytes :

- faible risque : absence d'adénopathie volumineuse selon l'évaluation radiologique ET nombre absolu de lymphocytes < 25 .10⁹/L

- risque moyen : adénopathie volumineuse (≥ 5 cm et < 10 cm) selon l'évaluation radiologique OU nombre absolu de lymphocytes ≥ 25.10⁹/L

- risque élevé : adénopathie volumineuse (≥ 10 cm) selon l'évaluation radiologique OU adénopathie volumineuse ≥ 5 cm ET nombre absolu de lymphocytes ≥ 25.10⁹/L

Résultats d'efficacité – Critère de jugement principal - Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur (cf. tableau 2)

A la date d'analyse du 8 mai 2017 (analyse intermédiaire de la survie sans progression), à l'issue de 146 événements de SSP²⁹, après un suivi médian de 24,8 mois dans le groupe V+R et de 22,1 mois dans le groupe B+R, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte dans le groupe V+R et a été de 17 mois dans le groupe B+R (HR_{stratifié}= 0,17; IC_{95%} : [0,11 ; 0,25], p <0,0001, inférieur au seuil de significativité de 0,0026).

Les analyses exploratoires de la survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant ont rapporté des résultats de même ordre que ceux évalués par l'investigateur.

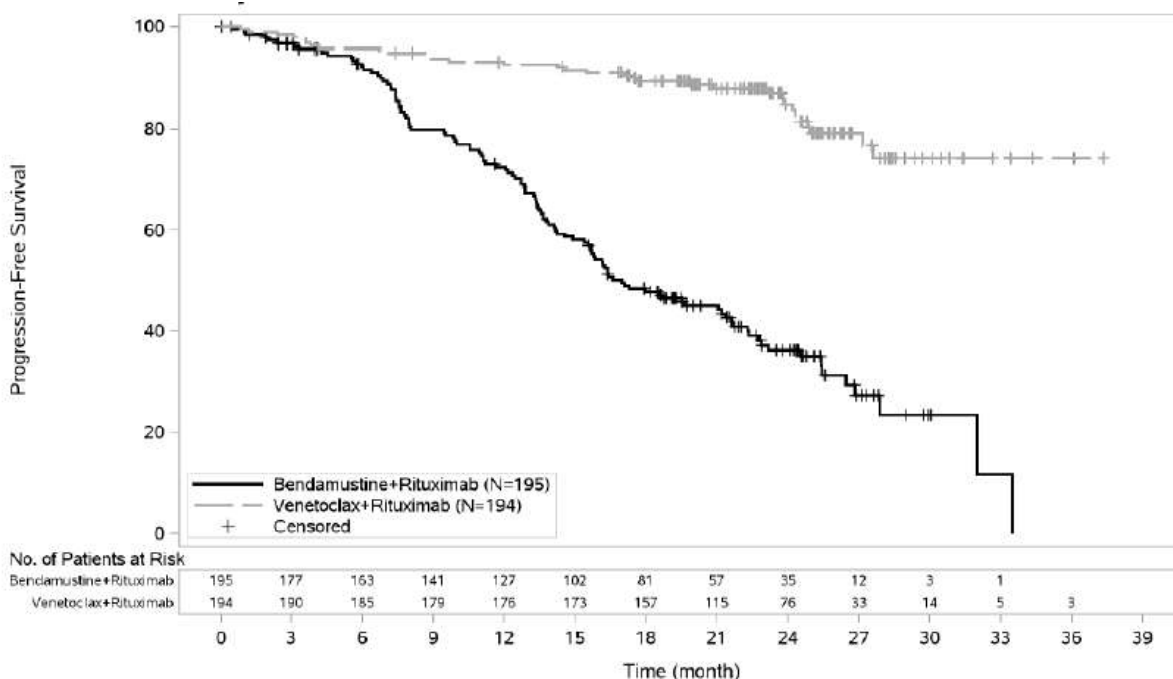
Tableau 2. Résultats d'efficacité sur la survie sans progression (population ITT – analyse du 8 mai 2017)

	Groupe V+R (n=194)	Groupe B+R (n=195)
Evaluation par l'investigateur (analyse principale)		
Nombre d'événements, n (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
<i>Progression</i>	21 (10,8)	98 (50,3)
<i>Décès</i>	11 (5,6)	16 (8,2)
Nombre de patients sans événements n (%)	162 (83,5)	81 (41,5)
Hazard ratio stratifié* [IC _{95%}] P (log-rank)	0,17 [0,11 ; 0,25] < 0,0001	
SSP médiane (mois) [IC _{95%}]	NE NE	17,0 [15,5 ; 21,6]
Taux de SSP, % [IC _{95%}] :		
A 1 an	92,7 [89,1 ; 96,4]	72,5 [65,9 ; 79,1]
A 2 ans	84,8 [79,1 ; 90,6]	36,3 [28,5 ; 44]
Evaluation par le comité de relecture indépendant (analyse exploratoire)		
Nombre d'événements, n (%)	35 (18)	106 (54,4)
<i>Progression</i>	26 (74,3)	91 (85,8)
<i>Décès</i>	9 (25,7)	15 (14,1)
Nombre de patients sans événements n (%)	159 (82)	89 (45,6)
Hazard ratio stratifié* [IC _{99,4%}] P (log-rank)	0,19 [0,13 ; 0,28] < 0,0001	
SSP médiane (mois) [IC _{95%}]	NE NE	18,1 [15,8 ; 22,3]
Taux de SSP, % [IC _{95%}] :		
A 1 an	91,2 [87,2 ; 95,2]	74,1 [67,6 ; 80,6]
A 2 ans	82,7 [76,6 ; 88,9]	37,4 [29,4 ; 45,4]

*Hazard ratio estimés selon le modèle de régression de Cox
Facteurs de stratification : délétion 17p, risque du patient, région

²⁹ correspondant à 78% des événements totaux prévus pour l'analyse finale

Figure 3. Survie sans progression évaluée par l'investigateur (analyse de Kaplan-Meier - population ITT – analyse du 8 mai 2017 – étude MURANO)



Au regard des résultats sur la survie sans progression et conformément au protocole de l'étude, le comité indépendant de surveillance et de suivi (iDMC) a recommandé que l'analyse intermédiaire de la survie sans progression soit considérée comme l'analyse finale.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés (exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole, cf. annexe), en particulier dans les sous-groupes définis selon les critères de stratification à la randomisation. Aucun test d'interaction n'a été réalisé. Les analyses de sensibilité ont rapportés des résultats de même ordre que ceux observés dans l'analyse principale.

Résultats d'efficacité – Critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 3)

A la date d'analyse du 8 mai 2017, la supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal (SSP évaluée par l'investigateur), l'analyse s'est poursuivie sur les trois critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'ordre prédéfini.

Taux de meilleure RC/RCi évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI) :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète a été de 8,2 % dans le groupe V+R et 3,6 % dans le groupe B+R soit une différence absolue de 4,7 % (IC_{95%} [-0,3% ; 9,6%]; NS). Aucune différence statistique n'ayant été observée entre les deux groupes, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue.

Les résultats observés pour les deux critères de jugement secondaires suivants sont donc présentés à titre exploratoire et suggèrent :

- **Taux de meilleure réponse globale évaluée par le CRI :** le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse (RC/RCi/RP/RPn) a été de 92,3 % dans le groupe V+R et 72,3% dans le groupe B +R soit une différence absolue de 20 % (IC_{95%} [12,4% ; 27,6%].
- **Survie globale :** à la date d'analyse du 8 mai 2017, les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans les deux groupes. Le pourcentage de décès était de 7,7 % (n=15) dans le groupe V+R et 13,8 % (n=27) dans le groupe B+R (HR = 0,48; IC_{95%} [0,25 ; 0,90]).

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT – date d'analyse du 8 mai 2017).

	Groupe V+R N=194	Groupe B+R N=195
Taux de meilleure RC/RCi évaluée par le CRI		
Répondeurs complets (RC, RCi), n (%)	16 (8,2%)	7 (3,6%)
Différence [IC ₉₅]	4,66 [-0,28, 9,60]	
p	NS	
Analyse exploratoire suite à l'interruption de l'analyse hiérarchisée		
Taux de meilleure réponse globale évaluée par le CRI		
Taux de répondeurs	179 (92,3%)	141 (72,3%)
Différence [IC ₉₅]	19,96% [12,36 ; 27,56]	
- RC	15 (7,7%)	7 (3,6%)
- RCi	1 (0,5%)	0
- RPn	3 (1,5%)	1 (0,5%)
- RP	160 (82,5%)	133 (68,2%)
- Maladie stable	14 (7,2%)	46 (23,6%)
- Progression de la maladie	1 (0,5%)	0
- Manquant ou NE	0	8 (4,1%)
Survie globale		
Evènements de décès, n (%)	15 (7,7%)	27 (13,8%)
Médiane, mois	NE	NE
IC _{95%}	NE	NE
Hazard ratio [IC _{95%}]	0,48; [0,25 ; 0,90]),	

RC : réponse complète, RCi : réponse complète avec récupération médullaire incomplète, RP : réponse partielle, RPn : réponse partielle nodulaire, NE : non évaluable, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

Résultats d'efficacité – Autres critères de jugement secondaires exploratoires

- Durée de la réponse évaluée par l'investigateur : à la date d'analyse du 8 mai 2017, la durée médiane de la réponse n'était pas atteinte dans le groupe V+R et était de 19,4 mois dans le groupe B+R,
- MRD indétectable sur sang périphérique : à la date d'analyse du 8 mai 2017, 62,4% des patients du groupe V+R avaient une MRD indétectable sur sang périphérique à la fin du traitement par l'association versus 13,3% des patients du groupe B+R.

Données descriptives d'efficacité à un an de suivi supplémentaire (date d'analyse du 8 mai 2018 – suivi médian de 36 mois)

Suite aux résultats d'efficacité à l'analyse intermédiaire de la SSP (08/05/2017), le protocole a été amendé le 30 mars 2018 afin d'autoriser le cross-over des patients du groupe B+R ayant progressé après l'arrêt du traitement de permuter dans le groupe V+R.

A la date d'analyse du 8 mai 2018, aucun patient du groupe B+R n'a permuté dans le groupe V+R après progression.

Parmi les patients randomisés :

- 89 % (n=174/194) des patients du groupe V+R et 79 % (n=154/195) des patients du groupe B+R ont terminé la phase de traitement en association,
- 72% (n=140/194) des patients du groupe V+R ont terminé la phase de traitement par vénétoclax en monothérapie.

Concernant les arrêts d'étude, 15% (n=30/194) des patients du groupe V+R et 32 % (n=63/195) des patients du groupe B+R ont arrêté l'étude en cours avec comme raison principale le décès (respectivement 22 et 39 décès dans chaque groupe) et le retrait de consentement du patient (respectivement 5 et 21 retraits).

A l'issue d'un suivi médian de 36 mois dans les groupes V+R et B+R, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été non atteinte dans le groupe V+R et de 17 mois dans le groupe B+R (HR_{stratifié} = 0,16 [0,12 ; 0,23]).

Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans les deux groupes. Le pourcentage de décès était de 11,3 % (n=22) dans le groupe V+R et 20 % (n=39) dans le groupe B+R (HR = 0,50; IC_{95%} [0,30 ; 0,85]).

8.1.2 Comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte (non publiée) qui a eu pour objectif de comparer l'efficacité du vénétoclax en association avec le rituximab par rapport à 4 traitements de 2^{ème} ligne de la LLC en rechute ou réfractaire (ibrutinib, idelalisib + rituximab, FCR et vénétoclax en monothérapie).

L'approche méthodologique a consisté en deux étapes principales :

- une revue systématique de la littérature afin d'identifier les études cliniques ayant évalué l'efficacité des traitements de 2^{ème} ligne de la LLC,
- une comparaison indirecte ajustée par *matching* (MAIC) avec appariement par score de propension des données individuelles de l'étude MURANO par rapport aux données publiées de 3 études³⁰ ayant évalué respectivement l'ibrutinib, l'idelalisib en association au rituximab et le FCR et aux données individuelles³¹ des patients traités par vénétoclax en monothérapie.

► Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature réalisée en avril 2018 a identifié l'ensemble des études cliniques randomisées et non randomisées publiées dans les bases de données Embase, Medline et Cochrane et ayant rapporté des données de survie et/ou réponse aux traitements de rechute/réfractaire de la LLC. Ont été également pris en compte les publications issues de différentes sociétés savantes³². Parmi les essais cliniques randomisés et les études observationnelles identifiées, seule une étude pour chaque traitement comparateur d'intérêt a été sélectionnée afin de réaliser la comparaison indirecte, basée sur les critères suivants :

- disponibilité des caractéristiques démographiques et cliniques de base,
- disponibilité des courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression et la survie globale ainsi que le nombre de patients à risque,
- résultats cliniques définis de la même manière que ceux de l'étude MURANO,
- données de survie des comparateurs les plus proches du suivi des patients MURANO,

Au total, 5 études ont été sélectionnées ayant évalué les traitements suivants : vénétoclax en monothérapie (données individuelles des études M12-175 et M13-982), ibrutinib en monothérapie (étude RESONATE – Byrd 2017), idelalisib + rituximab (étude STUDY 116 – Sharman 2014), FCR (étude Badoux *et al.* 2011).

Il est à noter que parmi les études du vénétoclax en monothérapie, l'étude M14-032 sur laquelle a principalement reposé l'AMM de VENCLYXTO en monothérapie (cf. avis de la Commission VENCLYXTO du 05/07/2017)¹ n'a pas été retenue pour la comparaison indirecte.

► Comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC)

Dans le cadre de la réalisation de la MAIC, les étapes suivantes ont été réalisées :

- une identification au préalable des facteurs pronostiques et des facteurs modificateurs de l'effet du traitement a été conduite. Le statut de chaque variable a été défini en prenant en compte les données suivantes :
 - o les variables de l'étude MURANO pour lesquelles des analyses de survie selon un modèle à risque proportionnel de Cox ont été réalisées pour mesurer l'association entre les caractéristiques à l'inclusion et le critère de jugement principal de survie sans

³⁰ Les 3 études ayant évalué l'ibrutinib, l'idelalisib en association au rituximab et le FCR ont été respectivement l'étude RESONATE (Byrd 2017), STUDY 116 (Sharman 2014) et Badoux *et al.* 2011.

³¹ Les données individuelles des patients traités par vénétoclax en monothérapie étaient issues des données poolées des études monobras de phase 2 M13-982 et de phase 1b de recherche de dose M12-175.

³² Les sociétés savantes prises en compte ont été : American Society of Haematology (ASH), British Society for Haematology (BSH), European Society for Medical Oncology (ESMO), International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Hematology Association (EHA).

progression. Les variables pour lesquelles l'association avec l'effet du traitement a été significative (à la valeur seuil de $p \leq 0,25$) ont été considérées,

- une méta-analyse de 5 études randomisées (ayant inclus 1866 patients) avec revue systématique de la littérature publiée³³ dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B dans la LLC réfractaire/en rechute,
- les données issues des études des comparateurs sélectionnées ayant évalué l'effet modificateur du traitement dans des sous-groupes cliniques d'intérêts,
- l'avis de 3 experts en hématologie ayant catégorisé les variables retenues selon leur pertinence clinique et selon des analyses de scénarios,

Au total, les co-variables ayant été retenues pour la comparaison indirecte ont été : l'âge ≥ 65 ans, le score ECOG = 1, le stade RAI à l'inclusion (III-IV), la taille de la masse tumorale ≥ 5 cm, la délétion 17p et 11q, le nombre absolu de lymphocytes, la bêta-2-microglobuline à l'inclusion, le statut IGVH muté, le nombre de lignes de traitement antérieur > 1 , la durée de la réponse à un traitement antérieur et le traitement antérieur par analogue de la purine.

- un ajustement sur l'ensemble des facteurs pronostics et modificateurs d'effet à l'aide d'une régression logistique avec le score de propension a été réalisé,
- une comparaison indirecte entre les traitements basée sur les données suivantes :
 - vénétoclax en association (étude MURANO),
 - ibrutinib en monothérapie (étude RESONATE – Byrd 2017),
 - idelalisib + rituximab (étude STUDY 116 – Sharman 2014),
 - FCR (étude Badoux et al. 2011),
 - vénétoclax en monothérapie (données individuelles des études 982 et 175),

Les analyses ont exclu les patients de l'étude MURANO pour lesquels le statut del 17 p n'était pas renseigné (12 % des patients environ). Pour chaque analyse, des patients supplémentaires ont été exclus de cette même étude afin d'assurer la conformité des critères d'inclusion/exclusion avec ceux de l'étude comparative. Les Hazard ratio associés à la survie sans progression et à la survie globale entre les groupes de traitement ont été calculés grâce à un modèle de Cox pondéré.

Concernant la réalisation de la MAIC, les réserves suivantes sont émises :

- aucune recherche exhaustive de l'ensemble des études disponibles (comparatives et non comparatives, publiées ou non) ayant évalué les molécules d'intérêts dans la LLC en rechute ou réfractaire n'a été réalisée alors qu'il s'agit d'un prérequis indispensable. De même, la recherche des communications des congrès nationaux et internationaux n'a pas été effectuée afin de garantir l'exhaustivité des données,
- la qualité des études sélectionnées n'a pas été analysée de façon détaillée dans le rapport, en particulier le degré de complétude (le pourcentage de données manquantes) et/ou comment la gestion ou le remplacement de ce type de données ont été effectués,
- aucune recherche exhaustive des études cliniques de nature pronostique permettant l'identification a priori des facteurs pronostiques et prédictifs de la maladie n'a été réalisée ; la prise en compte de la totalité des facteurs de confusion est indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé et une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques) mal/non connus à ce jour,
- les traitements antérieurs reçus par les patients ont différencié entre les études³⁴, pouvant générer une interaction avec l'effet du traitement,
- le critère de jugement principal de survie sans progression a été évalué différemment lors des analyses principales dans les études MURANO (évaluée par l'investigateur dans une étude en ouvert) et RESONATE et STUDY 116 (évaluées par le comité de relecture indépendant),

³³ Puła A, Stawiski K, Braun M et al. Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2018 ;59 :1084-94

³⁴ Les pourcentages de traitements antérieurs reçus ont notamment variés de 1% à 19% pour l'alemtuzumab, 77% à 95% pour l'anticorps anti-CD20, 2% à 13 % pour l'ofatumumab, 34% à 54% pour le protocole FCR, 2% à 44% pour bendamustine+rituximab

- les durées médianes de suivi ont différé entre les études (34 mois dans l'étude MURANO versus 44 mois dans l'étude RESONATE et 12,5 mois dans l'étude STUDY 116),
- les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes pour les groupes de traitement étudiés des 3 études, conduisant à des incertitudes en termes de comparaison des résultats en survie globale,
- l'étude M13-982 sélectionnée pour réaliser la comparaison avec le vénétoclax en monothérapie présentait des limites en termes de transposabilité à la population française (cf. avis de la Commission VENCLYXTO du 05/07/2017)¹. Aucune comparaison n'a été réalisée avec les données issues de l'étude M14-032 ayant porté l'indication AMM de VENCLYXTO en monothérapie (cf. avis de la Commission VENCLYXTO du 05/07/2017)¹,
- aucune mise en perspective intégrant les données de tolérance n'a été réalisée.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de quantifier l'apport de VENCLYXTO en association au rituximab dans la stratégie thérapeutique.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude MURANO dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer (MDASI²⁴ et EORTC QLQ-C30²⁵) et d'un questionnaire spécifique de la LLC (EORTC QLQ-CLL 16²⁶). Les scores de qualité de vie ont été globalement similaires entre les deux groupes tout au long du traitement.

Ces résultats sont cependant considérés comme exploratoires compte tenu des limites suivantes :

- le caractère ouvert de l'étude ;
- le pourcentage important de données manquantes à l'inclusion suite à des déviations au protocole observées lors de l'administration des questionnaires (de 24 à 37 % de remplissage à l'inclusion selon le questionnaire dans le groupe V+R contre 62% à 95% de remplissage dans le groupe B+R) ;
- l'administration du questionnaire MDASI pendant les 3 premiers cycles de traitement et non de façon continue tout au long du suivi avec une compliance de 60 % dans le groupe V+R et 49 % dans le groupe B+R ;
- l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole.

Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être rendue sur la qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Etude MURANO

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées à la date d'analyse du suivi du 8 mai 2018 à un suivi médian de 36 mois. Les événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude et dans les 28 jours après la dernière dose de traitement reçue ou dans les 90 jours après la dernière dose de rituximab ont été pris en compte.

Les durées médianes d'exposition au traitement étaient de :

- 743 jours (min-max : 2-849), correspondant à environ 25 mois, sous vénétoclax dont 538 jours (min-max : 15-666), correspondant à environ 18 mois, sous vénétoclax en monothérapie
- 6 cycles de 28 jours de rituximab
- et 6 cycles de 28 jours de bendamustine.

La quasi-totalité des patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) : 100 % dans le groupe V+R et 98,4 % dans le groupe B+R ; les plus fréquents ont été respectivement :

- une neutropénie : 62% versus 45%,
- des diarrhées : 41% versus 17%,
- une infection respiratoire haute : 25% versus 15%

- une réaction liée à la perfusion : 9% versus 24%
- une anémie : 16% versus 23%
- des nausées : 21% versus 34%
- une constipation : 14% versus 21%
- une thrombopénie : 13% versus 22%

Parmi l'ensemble des patients, 83% ont présenté un EI de grades 3 ou 4 dans le groupe V+R et 71% dans le groupe B+R. Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquents ont été principalement de type hématologique : neutropénie (59% versus 40% respectivement), anémie (11% versus 14%), thrombopénie (6% versus 10%), neutropénie fébrile (4% versus 10%), pneumonie (5,2% versus 8%), diminution du nombre de neutrophiles (5,2% versus 5,9%) et réaction liée à la perfusion (2,1% versus 5,3%).

Le pourcentage de décès a été de 7,7% (n=15/194) dans le groupe V+R versus 6,9% (n=13/188) dans le groupe B+R. Parmi les principaux EI ayant conduit à un décès ont été rapportés : une pneumonie (3 patients dans le groupe V+R *versus* 0 patient dans le groupe B+R), un sepsis (2 patients *versus* 1 patient), un cancer colorectal (2 patients *versus* 0 patient), un néoplasme malin pulmonaire (0 patient *versus* 2 patients).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 48% dans le groupe V+R et 43% dans le groupe B+R. Les EI graves les plus fréquents dans le groupe V+R ont été principalement :

- de type infectieux avec une pneumonie (8% dans les deux groupes), une infection respiratoire haute (2,1% dans le groupe V+R versus 1,1% dans le groupe B+R), une grippe (1,5% versus 1,1%), un sepsis (0,5% *versus* 2,1%), une infection pulmonaire (1,5% *versus* 0%), une bronchite (0% *versus* 1,1%) et une pharyngite (0% *versus* 1,1%),
- et de type hématologique avec une neutropénie fébrile (3,6% *versus* 8,5%) et une neutropénie sévère (1,5 % *versus* 1,6%)

Les arrêts d'au moins un des traitements de l'étude pour EI ont été de 16,5% dans le groupe V+R et 9,6 % dans le groupe B+R. Dans le groupe V+R, les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du vénétoclax ont été une neutropénie (n=6 patients [3,1%]) et une thrombopénie (n=5 [2,6%]).

A noter que le pourcentage de patients ayant eu un EI conduisant à l'interruption du traitement a été de 69 % dans le groupe V+R vs 40% dans le groupe B+R. Les principaux EI ayant conduit à une interruption du traitement dans le groupe V+R ont été une neutropénie (43%), une diarrhée (4,6%), une thrombopénie (4,6%), une pneumonie (4,1%) et une infection respiratoire haute (4,1%).

Les EI d'intérêts ont été principalement rapportés au cours de la période de traitement en association du vénétoclax + rituximab.

Parmi les EI d'intérêts du vénétoclax, ont été notamment rapportés :

- un syndrome de lyse tumorale (SLT) de grade ≥ 3 : 6 patients (3,1%) dans le groupe V+R dont 5 SLT biologique et 1 SLT clinique *versus* 2 patients (1,1%) dans le groupe B+R dont 1 SLT biologique et 1 SLT clinique.
Les six cas de SLT rapportés dans le groupe V+R étaient survenus au cours de la période de titration du vénétoclax et ont été résolus dans les 2 jours. Aucun cas de SLT n'a été rapporté dans le groupe V+R suite à la mise en place des mesures de prophylaxie et de surveillance dans l'étude (amendement au protocole du 10/06/2014),
- une neutropénie de grade ≥ 3 : 58,8% *versus* 39,9 %
- une transformation de Richter : 7 patients (3,6%) *versus* 6 patients (3,2%). Parmi les 7 patients ayant rapporté une transformation de Richter dans le groupe V+R, 5 ont été des lymphomes diffus à grande cellules B et 1 lymphome de Hodgkin,
- un cancer secondaire : 13,9 % *versus* 8,5%
- une réaction liée à la perfusion de grade ≥ 3 : 6 patients (3,1%) *versus* 18 patients (9,6%) dans le groupe B+R

La fréquence des événements indésirables selon la période de traitement dans le groupe vénétoclax + rituximab est présentée dans le tableau 4. Il est à noter que la fréquence des EI était généralement plus importante lors de la première période de traitement sous vénétoclax en

association que lors du traitement par vénétoclax en monothérapie avec notamment une fréquence plus importante d'EI de grades 3 ou 4 (67 % versus 12 % respectivement) principalement de type neutropénie (54% versus 11%), anémie (8,2% vs 2,9%), diminution du nombre de neutrophiles (5,2 versus 1,2%) et pneumonie (4,6% versus 1,8%).

Tableau 4. Données de tolérance selon la période de traitement dans le groupe vénétoclax + rituximab de l'étude MURANO (population de tolérance, date d'analyse du 8 mai 2018)

Evènement indésirable (EI)	Groupe V+R N=194	
	Période de traitement Vénétoclax + rituximab (induction) (n=194)	Période de traitement Vénétoclax en monothérapie (entretien) (n=171)
El, n(%)	192 (99,0%)	151 (88,3%)
EIG, n(%)	64 (33,0%)	39 (22,8%)
Décès, n(%)	11 (5,7%)	11 (6,4%)
El ayant conduit à l'arrêt du vénétoclax, n(%)	15 (7,7%)	17 (9,9%)
El de grades 3 ou 4, n (%)	127 (65,5%)	21 (12,3%)

8.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax dans l'étude en association avec le rituximab étaient : neutropénie, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures. [...] Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec le rituximab ou en monothérapie étaient : pneumonie, neutropénie fébrile et SLT.

Description de certains effets indésirables

Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale est un risque identifié important au début du traitement par vénétoclax. [...] Dans l'étude de phase III, randomisée, en ouvert (MURANO), l'incidence de SLT a été de 3% (6/194) chez les patients traités par vénétoclax + rituximab. Après l'inclusion de 77/389 patients dans l'étude, le protocole a été amendé afin d'intégrer les mesures actuelles de prophylaxie et de surveillance du SLT décrites dans Posologie (voir rubrique 4.2 du RCP). Tous les événements de SLT sont survenus pendant la phase de titration de dose du vénétoclax et se sont résolus dans les deux jours. Les six patients ont terminé la phase de titration de dose et atteint la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax. Aucun cas de SLT clinique n'a été observé chez les patients ayant suivi le schéma de titration de dose actuel de 5 semaines et les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT (voir rubrique 4.2 du RCP). Les taux d'anomalies biologiques de grade ≥ 3 pertinentes pour le SLT étaient : hyperkaliémie 1 %, hyperphosphatémie 1 % et hyperuricémie 1 %.

Neutropénie

La neutropénie est un risque identifié du traitement par Venclyxto. Dans l'étude MURANO, une neutropénie a été rapportée chez 61 % (tous grades) des patients du bras vénétoclax + rituximab. Quarante-trois pour cent des patients traités par vénétoclax + rituximab ont dû interrompre le traitement et 3 % des patients ont arrêté le vénétoclax en raison d'une neutropénie. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 32 % des patients et une neutropénie de grade 4 chez 26 % des patients. La durée médiane de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 8 jours (intervalle : 1-712 jours). Avec le traitement par vénétoclax + rituximab, une neutropénie fébrile a été rapportée chez 4 % des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 18 % et des infections graves chez 21 % des patients. »

8.3.3 Données issues du plan de gestion des risques (v3.3, octobre 2018)

La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du vénétoclax.

Depuis la précédente évaluation par la Commission (avis du 5 juillet 2017) les modifications suivantes ont été apportées au PGR :

- le risque d'infection grave a été déplacé de risque potentiel à risque important identifié.
- les risques de cancer secondaire, syndrome de Richter, toxicité embryofœtale, erreurs médicamenteuses ont été ajoutés et le risque d'interactions médicamenteuses a été supprimé.
- la nécessité de documenter la carcinogénicité, la tolérance chez les insuffisants hépatiques sévères, la tolérance chez les insuffisants rénaux sévères et la tolérance chez les patients avec une durée de traitement longue (> 12 mois) a été ajoutée.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome de Lyse Tumorale- Neutropénies- Infection grave
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none">- Toxicité embryofœtale- Erreurs médicamenteuses- Syndrome de Richter- Cancer secondaire
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Carcinogénicité- Tolérance chez les insuffisants hépatiques sévères- Tolérance chez les insuffisants rénaux sévères- Tolérance chez les patients avec une durée de traitement longue (> 12 mois)

8.3.4 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 5 décembre 2016 au 4 juin 2018. Durant cette période, une étude de phase 1b (M15-531) et la cohorte d'une étude de phase 1b (M15-522) évaluant le vénétoclax en association à l'azacitidine dans l'indication de syndrome myélodysplasique ont été interrompues suite à 2 événements fatals d'infection de type sepsis rapportés dans un contexte de neutropénie. Après analyse de l'ensemble des événements fatals dans les études en cours avec le vénétoclax (toutes indications confondues), le signal a été confirmé pour le vénétoclax en association à l'azacitidine chez les patients atteints de SMD et a été réfuté dans les autres indications.

8.3.5 Autres données de pharmacovigilance

Le 2 mai 2019, l'ANSM a informé de la suspension des inclusions des patients dans les études évaluant le vénétoclax dans le myélome multiple suite à un signal de tolérance issu d'une étude de phase III (étude M14-031 - BELLINI) évaluant l'utilisation du bortézomib et de la dexaméthasone en association avec le vénétoclax 800 mg/j ou placebo chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaires³⁵. Cette étude a mis en évidence, à l'issue d'une analyse intermédiaire, une proportion plus élevée de décès potentiellement liés à des infections chez les patients prenant du vénétoclax par rapport au groupe placebo

La conclusion suivante est rapportée par l'ANSM : « Sur la base des informations disponibles, à ce jour, il apparaît que ce signal de sécurité identifié dans l'indication de myélome multiple n'ait pas d'impact sur les indications de l'AMM dans la leucémie lymphoïde chronique pour lesquelles un rapport bénéfice/risque positif a été établi. Des investigations complémentaires sont cependant en cours au niveau européen [...] ».

³⁵ <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Venclyxto-venetoclax-signal-de-securite-issu-de-l-essai-clinique-evaluant-le-venetoclax-dans-le-traitement-du-myelome-multiple-Point-d-Information> [accédé le 17/06/2019]

08.4 Résumé & discussion

VENCLYXTO (vénétoclax) est un inhibiteur du BCL-2 ayant obtenu une AMM en décembre 2016 en monothérapie dans le traitement de la 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 (ibrutinib et idelalisib).
- 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.

Dans cette indication, la Commission a considéré que le SMR de VENCLYXTO était important uniquement chez les patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

En octobre 2018, VENCLYXTO a obtenu une AMM en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

La demande d'inscription de cette nouvelle indication de VENCLYXTO en association au rituximab repose sur une étude de phase III (MURANO) randomisée en ouvert qui a évalué l'efficacité et la tolérance du vénétoclax en association au rituximab par rapport à l'association bendamustine + rituximab chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur.

A noter parmi les critères d'inclusion que les patients pouvaient avoir été déjà traités par la bendamustine seulement si la durée de la réponse à ce traitement était ≥ 24 mois.

Les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement pour recevoir :

Au total, 389 patients ont été randomisés en deux groupes dont :

- 194 dans le groupe V+R : vénétoclax en association au rituximab pendant 6 mois (correspondant à 6 cycles) suivi par un traitement d'entretien par vénétoclax jusqu'à 18 mois maximum,
- 195 dans le groupe B+R : bendamustine en association au rituximab pendant 6 mois (correspondant à 6 cycles)

Les patients étaient en majorité des hommes (70% dans le groupe V+R et 77% dans le groupe B+R), d'âge médian de 65 ans dont la majorité (86%) âgés de moins de 75 ans. Le délai médian depuis le diagnostic initial de LLC était de 6,8 ans environ et la moitié des patients (50 %) avaient un stade A selon la classification de Binet, 33 % un stade B et 13 % un stade C.

Concernant les facteurs de stratification de l'étude, plus de la moitié des patients (56 % dans le groupe V+R et 60 % dans le groupe B+R) étaient considérés à haut risque par l'investigateur et 20 % présentaient une délétion 17p. Plus de la moitié des patients (56 %) avaient un score ECOG de 0 et 43 % un score ECOG de 1.

Concernant les traitements anticancéreux antérieurs reçus, la majorité (57% et 60 % pour les bras V+R et B+R respectivement) ont reçu une seule ligne de traitement antérieur. Les principaux traitements antérieurs reçus ont été un protocole FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) pour 54 % des patients dans les deux groupes et un protocole FC (fludarabine, cyclophosphamide) pour 22% des patients du groupe V+R et 14 % des patients du groupe B+R. Parmi l'ensemble des patients, 15 % étaient réfractaires à la fludarabine dans les deux groupes. A noter que 2% des patients environ dans chaque groupe avaient déjà reçu de la bendamustine en association au rituximab.

La supériorité de l'association V+R par rapport à l'association B+R a été démontrée en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal), sur la base d'une analyse intermédiaire (datée du 8 mai 2017), à l'issue de 146 événements de SSP et après un suivi médian de 24,8 mois dans le groupe V+R et 22,1 mois dans le groupe B+R : la médiane de SSP évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte dans le groupe V+R et a été de 17 mois dans le groupe B+R ($HR_{\text{stratifié}} = 0,17$; $IC_{95\%} : [0,11 ; 0,25]$, $p < 0,0001$, inférieur au seuil de significativité de 0,0026).

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, l'analyse s'est poursuivie sur les critères de jugement secondaires, pour lesquelles l'analyse était prévue selon une séquence hiérarchique prédéfinie, débutant par l'analyse du taux de meilleure réponse complète (RC/RCi) évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI) : le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète a été de 8,2 % dans le groupe V+R et 3,6 % dans le groupe B+R soit une différence absolue de 4,7 % (IC95% [-0,3%, 9,6%]; NS).

Aucune différence statistique n'ayant été observée entre les deux groupes, l'analyse hiérarchisée s'est interrompue. Les résultats observés pour les deux critères de jugement secondaires suivants sont donc présentés à titre exploratoire et suggèrent,

- un pourcentage de patients ayant obtenu une réponse globale (RC/RCi/RP/RPn) de 92,3 % dans le groupe V+R et 72,3% dans le groupe B +R soit une différence absolue de 20 % (IC_{95%} [12,4% ; 27,6%],
- un pourcentage de décès de 7,7 % (n=15) dans le groupe V+R et 13,8 % (n=27) dans le groupe B+R (HR = 0,48; IC_{95%} [0,25 ; 0,90]) ; les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans aucun des deux groupes (analyse du 8 mai 2017).

A noter que 62,4% des patients du groupe V+R avaient une MRD indétectable sur sang périphérique (critère exploratoire) à la fin du traitement par l'association versus 13,3% des patients du groupe B+R.

Des données disponibles après un an de suivi supplémentaire soit 36 mois de suivi médian dans les deux groupes suggèrent que la médiane de SSP évaluée par l'investigateur n'était pas atteinte dans le groupe V+R et était de 17 mois dans le groupe B+R (HR_{stratifié} = 0,16 [0,12 ; 0,23]). Les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes dans les deux groupes avec un pourcentage de décès de 11,3 % (n=22) dans le groupe V+R et 20 % (n=39) dans le groupe B+R (HR = 0,50; IC_{95%} [0,30 ; 0,85]).

Le laboratoire a fourni les données d'une étude de comparaisons indirectes ayant pour objectif de comparer l'efficacité du vénétoclax en association avec le rituximab par rapport à 4 traitements de 2^{ème} ligne de la LLC en rechute ou réfractaire. Ces comparaisons indirectes présentant des réserves importantes ne permettant pas de conclure.

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude MURANO dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques du cancer. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en raison des limites méthodologiques. De plus, au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance des études ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie l'association vénétoclax + rituximab par rapport à l'association bendamustine + rituximab.

Concernant la tolérance, plus d'événements indésirables (EI) de grades 3 ou 4 (83% versus 71%), d'EI graves (48% versus 43%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un des traitements étudiés (17% versus 10%) ont été observés dans le groupe V+R par rapport au groupe B+R. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe V+R ont été notamment une neutropénie (62% vs 45%), des diarrhées (41% vs 17%), une infection respiratoire haute (25% vs 15%).

A noter que la fréquence des EI dans le groupe V+R était généralement plus importante lors de la première période de traitement sous vénétoclax en association que lors du traitement par vénétoclax en monothérapie avec notamment une fréquence plus importante d'EI de grades 3 ou 4 (67 % versus 12 % respectivement) principalement de type neutropénie (54% vs 11%), anémie (8,2% vs 2,9%), diminution du nombre de neutrophiles (5,2 vs 1,2%) et pneumonie (4,6% vs 1,8%).

Parmi les EI d'intérêts du vénétoclax, un syndrome de lyse tumorale (SLT) de grade ≥ 3 a été rapporté chez 6 patients (3,1%) dans le groupe V+R dont 5 SLT biologique et 1 SLT clinique vs 2 patients (1,1%) dans le groupe B+R dont 1 SLT biologique et 1 SLT clinique. Les six cas de SLT rapportés dans le groupe V+R ont été rapportés au cours de la période de titration du vénétoclax et résolus dans les 2 jours.

Depuis la précédente évaluation par la Commission lors de la primo-inscription (avis du 5 juillet 2017), le risque potentiel important d'infection grave a désormais été classé comme risque identifié important (en plus du SLT et de neutropénies déjà identifiés) et des nouveaux risques potentiels importants ont été ajoutés (toxicité embryofœtale, erreurs médicamenteuses, syndrome de Richter, cancer secondaire). Par ailleurs, l'ANSM a informé le 2 mai 2019 de la suspension des inclusions des patients dans les études évaluant le vénétoclax dans le myélome multiple, suite à un signal ayant rapporté un pourcentage plus élevé de décès potentiellement liés à des infections chez les patients traités par vénétoclax dans une étude de phase III (étude M14-031 - BELLINI) évaluant l'utilisation du bortézomib et de la dexaméthasone en association avec le vénétoclax 800 mg/j ou placebo chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires³⁵.

Discussion :

Il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors qu'une randomisation en double-aveugle était réalisable,
- l'évaluation du critère de jugement principal de survie sans progression par l'investigateur et non par un comité de relecture indépendant, dans le cadre d'une étude réalisée en ouvert, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement,
- l'absence de donnée robuste en survie globale du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique d'analyse en amont de ce critère, après un critère ayant obtenu un résultat non significatif (taux de meilleure réponse évaluée par l'investigateur), et conduisant à considérer la survie globale comme un critère exploratoire,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie compte tenu notamment du caractère ouvert de l'étude et du taux important de données manquantes,
- compte tenu du schéma de l'étude, en l'absence notamment d'une randomisation avant son instauration en phase d'entretien, il n'est pas possible de distinguer l'apport du vénétoclax selon les deux phases de traitement (induction en association, entretien en monothérapie),
- les limites des comparaisons indirectes ne permettant pas de quantifier l'intérêt de l'ajout du rituximab au vénétoclax par rapport au vénétoclax seul, et aux inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B actuellement recommandés dans la LLC en rechute ou réfractaire.

Au total, la supériorité de VENCLYXTO en association au rituximab par rapport à l'association bendamustine + rituximab a été démontrée en termes de survie sans progression à un suivi médian de 24,8 mois dans le groupe V+R et 22,1 mois dans le groupe B+R. Faute de données robuste en survie globale, l'impact de VENCLYXTO en association au rituximab sur la morbi-mortalité n'est pas démontré. L'impact sur la qualité de vie de VENCLYXTO en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur n'est pas démontré.

En conséquence, VENCLYXTO en association au rituximab apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

08.5 Programme d'études

Les études en cours avec la spécialité VENCLYXTO dans la LLC sont les suivantes :

- **VENICE I** : étude de phase IIIb, en ouvert, internationale et multicentrique évaluant l'efficacité de vénétoclax dans les LLC en rechute/réfractaire. Etude en cours et inclusions terminées.
- **VERONE** : étude de phase IV observationnelle évaluant l'efficacité et la prise en charge de la LLC par VENCLYXTO en situation réelle (270 patients prévus et 60 centres). Début de l'étude en mars 2018 -Recrutement en cours.
- **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,
- **CLL 13 (étude GAIA)**: étude académique randomisée, prospective, ouverte de phase III comparant le protocole d'immuno-chimiothérapie FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) ou B+R à vénétoclax + rituximab, vénétoclax + obinutuzumab, vénétoclax + ibrutinib + obinutuzumab en première ligne chez des patients avec une LLC éligibles à un traitement par immuno-chimiothérapie sans del 17(p) et/ou mutation TP53.

Les études en cours avec la spécialité VENCLYXTO dans d'autres indications en hématologie sont les suivantes :

- **M15-656 (VIALE-A)** : étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à l'azacitidine versus azacitidine chez des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde, naïfs de traitement et inéligibles au traitement d'induction standard,
- **M16-043 (VIALE-C)** : étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à la cytarabine à faible dose versus la cytarabine à faible dose seule chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde, naïfs de traitement et inéligibles à une chimiothérapie intensive,
- **M14-031 (BELLINI)** : étude randomisée de phase III, multicentrique, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à bortézomib et dexaméthasone versus bortézomib et dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple, en rechute ou réfractaires et qui sont naïfs ou répondeurs aux inhibiteurs du protéasome.
- **M13-494 (CANOVA)** : étude randomisée de phase III, multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de vénétoclax en association à la dexaméthasone versus pomalidomide plus dexaméthasone chez les patients atteints de myélome multiple, en rechute ou réfractaire avec une translocation (11 ; 14)

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC lors du diagnostic dépend de l'âge, des comorbidités (statut « fit » et « unfit ») et du statut cytogénétique du patient (délétion 17p et/ou mutation TP53).

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 2012³⁶ et de l'ESMO 2017³⁷ 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 ou l'association idelalisib + rituximab chez les patients inéligibles à l'ibrutinib. Le vénétoclax a également une AMM en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B cependant la Commission de la transparence a considéré qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication³⁸.
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'immunochimiothérapie (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC], rituximab + chlorambucil [R- Clb], rituximab + bendamustine [R-B], obinutuzumab + chlorambucil) ou l'ibrutinib (selon la commission de la Transparence

³⁶ 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.

³⁷ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E-update (27 juin 2017). Disponible en ligne: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

³⁸ HAS. Avis de la Commission de la transparence VENCLYXTO du 05/07/2017

uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose³⁹).

Après échec d'une première ligne de traitement, chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde 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.

D'après les recommandations de l'ESMO 2017¹⁰, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur :

- ibrutinib ;
- idelalisib + rituximab ;
- vénétoclax.

Dans son avis du 5 juillet 2017, la commission de la Transparence, a cependant considéré que le vénétoclax en monothérapie devait être positionné comme traitement de recours dans les situations suivantes uniquement:

- 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),
- 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).

Les récentes recommandations NCCN 2019¹³ positionnent désormais l'ibrutinib comme traitement préférentiel par rapport à l'idelalisib en association au rituximab au regard des données d'efficacité issue de l'étude de phase III randomisée RESONATE et de leurs profils de toxicité (toxicité digestive et infectieuse notamment sous idelalisib + rituximab tandis que le profil de toxicité de l'ibrutinib est marqué par une toxicité hémorragique, cardiovasculaire et infectieuse). A noter que l'association vénétoclax + rituximab est citée par les recommandations NCCN 2019¹³ en tant qu'alternative en traitement de 2^{ème} ligne et plus.

L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques alternatives chez les patients en rechute ou réfractaires. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU) est cependant aujourd'hui marginale¹³. A noter que l'ofatumumab n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab (cf. avis de la Commission pour ARZERRA du 30/05/2018¹⁴) et que son AMM été abrogée en Europe en février 2019.

L'ESMO en 2017¹⁰ 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/mutation TP53.

Place dans la stratégie thérapeutique de VENCLYXTO en association au rituximab :
VENCLYXTO en association au rituximab constitue une option de traitement chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B, notamment l'ibrutinib, n'est pas connue. Le choix du traitement de 2^{ème} ligne et plus entre ces molécules doit tenir compte des données validées et comparées en termes d'efficacité et des profils de toxicité de chacune des modalités.

³⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence IMBRUVICA du 08/02/2017

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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 de VENCLYXTO en association au rituximab est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 06. Comparateurs cliniquement pertinents »).
- ▶ VENCLYXTO en association au rituximab constitue une option de traitement chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié avec une supériorité démontrée par rapport à l'association bendamustine + rituximab en termes de survie sans progression, sans donnée robuste sur la survie globale,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie (données exploratoires dans une étude en ouvert),
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

VENCLYXTO en association au rituximab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO est important dans l'indication en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab démontrée par rapport à bendamustine + rituximab, dans une étude en ouvert, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), la médiane de SSP n'ayant pas été atteinte dans le groupe VENCLYXTO (vénétoclax) + rituximab et ayant été de 17 mois dans le groupe bendamustine + rituximab ;

- l'absence de donnée robuste sur la survie globale considérée comme un critère exploratoire, du fait de la séquence hiérarchique d'analyse des critères secondaires interrompue en amont,
 - l'absence de donnée robuste de qualité de vie,
- la Commission considère que l'association VENCLYXTO + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bendamustine + rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.

010.3 Population cible

La population cible de VENCLYXTO, en association au rituximab, est représentée par les patients adultes atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LLC en France s'élevait à 4 674⁴⁰.

D'après une étude européenne de 2008 et en l'absence de données plus récentes, il est estimé que les patients de stades Binet B et C représenteraient environ 40% des cas⁴¹, soit 1870 nouveaux cas par an en France.

Parmi ces patients, environ trois-quarts (78%)¹² évolueront vers une rechute ou seront réfractaires au traitement de première ligne soit 1459 patients par an.

Au total, la population cible de VENCLYXTO en association au rituximab est estimée à environ 1500 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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 une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par un scanner, lymphocytose, clairance de la créatinine) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation (orale ou intraveineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.

⁴⁰ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p.

⁴¹ 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

Figure 4. Analyses en sous-groupes de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (étude MURANO – population ITT, date d'analyse du 8 mai 2017)

