

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

acalabrutinib

CALQUENCE 100 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 janvier 2026

- Lymphome à cellules du manteau (LCM)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication : « en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) ».

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Prenant en compte :

- les données de l'étude de phase III (ECHO) ayant comparé l'efficacité de l'acalabrutinib + bendamustine et rituximab (groupe A-BR) versus placebo + bendamustine et rituximab (groupe P-BR), chez des patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités avec :
 - une quantité d'effet jugée modeste en matière de survie sans progression (SSP), HR stratifié = 0,73 ; IC 95% [0,57 ; 0,94] $p < 0,0160$, soit une différence du taux de SSP à 48 mois entre les deux groupes estimés à 9 points de pourcentage (gain moyen estimé de 6 mois sur 6 ans en analyse post hoc en RMST) ;
 - une absence de différence statistiquement significative sur le taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
 - une absence de démonstration d'un bénéfice sur la survie globale du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique ;
 - une analyse de la qualité de vie exploratoire sans conclusion formelle possible ;
 - une population d'étude moins fragile qu'attendue (au regard notamment de l'ECOG, âge, comorbidités) et sans analyse en fonction du statut tp53 ;
- le surcroît de toxicité observé dans cette même étude avec l'ajout de l'acalabrutinib marqué notamment par une survenue plus fréquente d'événements indésirables (EI) graves (69,0 % des patients dans le groupe A-BR et chez 62,6 % dans le groupe P-BR), des EI ayant entraînés l'arrêt de traitement acalabrutinib ou placebo (43,1 % dans le groupe A-BR et 31,0 % dans le groupe P-BR), et des EI ayant entraînés un décès (15,4 % dans le groupe A-BR et 13,7 % dans le groupe P-BR) ;
- une comparaison indirecte avec une autre option thérapeutique (R-CHOP) dont les biais méthodologiques majeurs ne permettent pas de conclure ;

	Au regard de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponible.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ECHO	9
3.2.2 Autres données : comparaison indirecte (non publiée)	15
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Etude ECHO	16
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu du remboursement	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, dans l'extension d'indication AMM octroyée le 2 mai 2025 : « en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) ». Cette indication a fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM par le Collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 06/03/2025¹.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Acalabrutinib (code ATC : L01EL02) CALQUENCE 100 mg, comprimé pelliculé – Plaquette aluminium de 60 comprimés (Code CIP : 34009 302 708 8 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure d'octroi) : 5 novembre 2020 (procédure centralisée) – Date de l'extension d'indication : 2 mai 2025 « CALQUENCE en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) » – PGR associé – Engagements dans le cadre de l'AMM : sans objet – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang. • Renouvellement de la prescription limitée à certains professionnels de santé : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de Calquence en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments est de 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). [...] »

¹ HAS. Décision n° 2025.0071/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib).

	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – CALQUENCE (acalabrutinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans le LCM mais uniquement en rechute selon le libellé suivant « for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy » depuis le 31 octobre 2017. – En Europe : évaluation de la prise en charge <i>en cours</i>. Pour information en Allemagne (IQWiG) : [A25-89] L'acalabrutinib (lymphome à cellules du manteau ; association avec la bendamustine et le rituximab) – évaluation des avantages selon l'article 35a SGB V
Autres indications de l'AMM	CALQUENCE (acalabrutinib) est également indiquée dans la leucémie lymphoïde chronique (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM) et dans le LCM en rechute ou réfractaire : « Calquence, en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire non préalablement traité par un inhibiteur de BTK. » depuis le 02/05/2025. Cette indication n'a pas fait l'objet à ce jour d'une demande de remboursement et n'a pas été examinée par la Commission de la Transparence.
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 06/03/2025 ² .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 26 novembre 2025. • Date d'adoption : 10 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 28 janvier 2026 – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH) qui résulte de la transformation maligne de lymphocytes de la partie externe du follicule dans les organes lymphoïdes secondaires (zone du manteau du ganglion lymphatique).

Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie ganglionnaire. Il est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1³.

² Décision n° 2025.0071/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib). Disponible sur le site internet de la HAS : [calquence decision et avis ct ap446.pdf](#)

³ Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=52416

Classification et pronostic

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2022, identifie trois variantes du lymphome à cellules du manteau : une forme classique ou nodale, généralement agressive, une forme indolente dite leucémique non nodale caractérisée par une progression plus lente, ainsi qu'une forme rare « in situ »⁴.

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III-IV) de la classification de Ann Arbor, généralement avec un envahissement extra ganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients³.

Des index pronostiques à partir des facteurs de risque du patient permettent d'optimiser la prise en charge. L'indice thérapeutique international pour le LCM, ou MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) qui prend en compte 4 critères (âge, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), indice de performance (statut ECOG) et nombre de leucocytes) est l'outil pronostique le plus couramment utilisé. Ce score MIPI peut être combiné au pourcentage de cellules du lymphome malin positives au Ki-67, qui est également un facteur de mauvais pronostic⁵.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent être touchés. Une fièvre et une altération de l'état général (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids) peuvent également se présenter⁶.

Ces symptômes peuvent affecter de manière importante la qualité de vie des patients qui vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de la récurrence, en particulier ceux dont le lymphome a déjà rechuté. Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut mener à des formes de dépression.

Épidémiologie

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH⁷ avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes³ et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an⁸. Le LCM est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14) (q13; q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des

⁴ Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.

⁵ Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2014;32(13):1338-46.

⁶ Ellye. Enquête internationale auprès des patients sur les lymphomes et les LL. Disponible sur : <https://www.ellye.fr/enquete-de-la-lymphoma-coalition>

⁷ Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv62–iv71.

⁸ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

cellules lymphomateuses³. L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1).

2.2 Prise en charge actuelle

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients. Comme pour les lymphomes de bas grade, certains patients avec une maladie asymptomatique, non volumineuse, un faible taux de Ki-67% et une cytomorphologie non agressive n'ont pas besoin d'un traitement systémique immédiat et peuvent justifier d'une simple surveillance (env. 5% des patients). Selon les recommandations de prise en charge^{9,10} en 1^{ère} ligne :

- ➔ **Le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général** repose sur des thérapies d'induction, incluant essentiellement des protocoles associant l'aracytine à forte dose et rituximab au R-CHOP voire maxi-CHOP, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab. L'utilisation de l'ibrutinib en association au R-CHOP et en alternance aux protocoles R-DHAP ou R-DHAox, suivie d'un entretien de deux ans par ibrutinib est une option de traitement dans cette population.
- ➔ **Le traitement des patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à l'autogreffe** repose sur une thérapie d'induction moins agressive (généralement R-Bendamustine ou R-BAC, ou VR-CAP...) suivie d'un entretien ou non par rituximab.

A noter que chez ces patients (non précédemment traités et inéligibles à une autogreffe), l'ibrutinib en association à R-Bendamustine sur la base de l'étude SHINE, a fait l'objet d'un retrait de la demande d'AMM européenne le 13 décembre 2022, en raison notamment du risque infectieux et de l'absence de démonstrations sur la survie globale.

Chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le Collège de la Haute Autorité de Santé a refusé une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM à la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) le 6 mars 2025¹¹ dans l'indication concernée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de CALQUENCE (acalabrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients ayant un lymphome à cellules du manteau non précédemment traités et considérés comme non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- **Le protocole BR (bendamustine + rituximab) ;**
- Le protocole R-BAC (rituximab, bendamustine and cytarabine) ;

⁹ ESMO. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025.

¹⁰ Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009. Disponible sur : [http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20 082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/User-Files/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20%20082009(1).pdf)

¹¹ Décision n° 2025.0071/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib). Disponible sur le site internet de la HAS : [calquence_decision_et_avis_ct_ap446.pdf](#)

- ou le protocole VR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone) ;
- Le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone).

Ce dernier protocole (R-CHOP) n'est plus une option thérapeutique préconisée dans les dernières recommandations de l'ESMO (2025).

Les recommandations préconisent l'ajout d'un traitement d'entretien par rituximab (hors AMM).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
ONCOVIN (vin-cristine) EG LABO- LABORATOIRES EUROGENERICS	En polychimiothérapie, Lymphomes non hodgkiniens	15/02/2006 (réévaluation)	IMPORTANT	Sans objet
VELCADE (bortézomib) JANSSEN-CILAG	« VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. »	6 janvier 2016	IMPORTANT	ASMR IV dans la stratégie

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il existe un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie chez ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CALQUENCE (acalabrutinib) repose sur :

- une étude ECHO (NTC2023-505707-23-00) de phase III, de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, chez 635 patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib + BR versus placebo + BR, en termes de survie sans progression (SSP). Les résultats disponibles sont :
 - ceux de l'analyse intermédiaire pour le critère de jugement principal (SSP évaluée par le comité de revue indépendant (CRI)) avec une extraction du 15 février 2024 ;
 - et une analyse actualisée de la tolérance et de survie globale à 90 jours du 12 août 2024.
- Une comparaison indirecte (non fournie lors de l'évaluation de l'accès précoce) entre le traitement A-BR (acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab (BR)) et l'association bendamustine et le rituximab (BR) et le protocole R-CHOP.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ECHO¹²

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, qui a comparé l'efficacité de acalabrutinib + BR versus placebo + BR, chez des patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traité, en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant (CRI) et de survie globale (SG).

L'étude a débuté le 8/05/2017 (1er patient inclus) et l'analyse présentée correspond à l'extraction de données du 15/02/2024 correspondant à la première analyse intermédiaire qui a montré des résultats en faveur du bénéfice d'acalabrutinib + BR en termes de SSP. Elle constitue l'analyse dite principale de l'étude. Une analyse exploratoire de la survie globale du 12 août 2024 est fournie dans le présent avis.

Le protocole de cette étude a été amendé 4 fois.

Cette étude incluait des patients âgés de 65 ans et plus ayant un lymphome à cellules du manteau confirmé histologiquement, avec documentation de la translocation chromosomique t(11;14)(q13;q32) et/ou surexpression de la cycline D1 en association avec d'autres marqueurs pertinents (par exemple, CD5, CD19, CD20, PAX5) pour lequel aucun traitement anticancéreux systémique n'a été reçu auparavant.

Les patients pour lesquels l'objectif de la thérapie était la réduction de la tumeur avant la transplantation de cellules souches ont été exclus de l'étude.

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire significative telle que des arythmies symptomatiques non contrôlées ou non traitées, une insuffisance cardiaque congestive ou un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première dose du médicament de l'étude, ou toute maladie cardiaque de classe 3 ou 4 selon la classification fonctionnelle de la NYHA, ou un QTc > 480 ms (calculé à l'aide de la formule de Friderica : $QT/RR^{0,33}$) au dépistage étaient d'exclus de l'étude.

Traitements reçus

Un total de 598 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe A-BR (n=299 patients) : acalabrutinib + 6 cycles de BR**

Acalabrutinib est administré à une dose de 100 mg deux fois par jour par voie orale, en association à la bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 2), et au rituximab (375 mg/m² par voie IV le jour 1). Les cycles de traitement sont répétés tous les 28 jours.

- **Groupe P-BR (n=299 patients) : placebo + 6 cycles de BR**

Placebo administré deux fois par jour (BID) par voie orale, en association à la bendamustine (90 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 2), et au rituximab (375 mg/m² par voie IV le jour 1). Les cycles de traitement sont répétés tous les 28 jours.

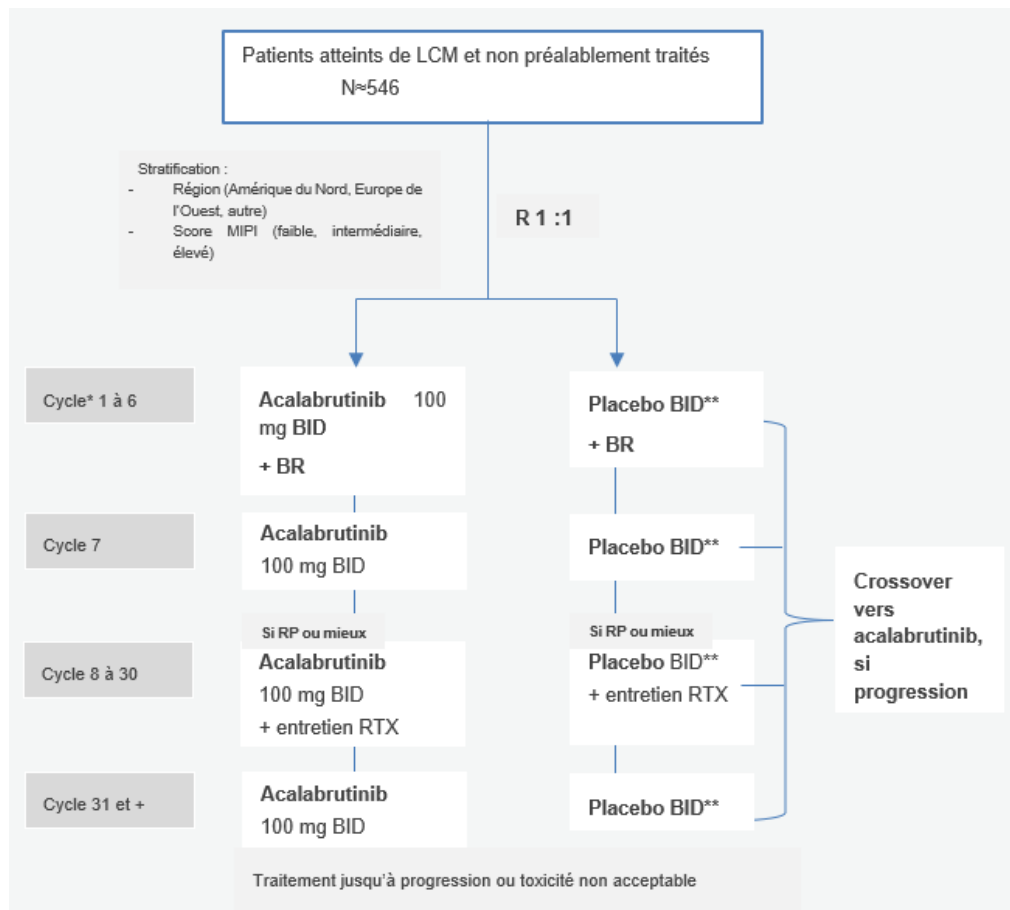
Les patients randomisés dans le groupe contrôle (PBR), dont la progression de la maladie a été confirmée par le comité de revue indépendant, pouvaient être éligibles à un *switch* vers acalabrutinib en monothérapie jusqu'à nouvelle progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Après 6 cycles d'acalabrutinib ou placebo par voie orale 2 fois par jour, en association avec BR, tous les patients recevaient un cycle en monothérapie d'acalabrutinib 100 mg ou de placebo. Les

¹² Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib plus bendamustine–rituximab in untreated mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2025 Jul 10; 43(20):2276–2284.

patients ayant obtenu une réponse (RP ou mieux) devaient recevoir un traitement d'entretien par rituximab 375 mg/m² le jour 1 de chaque autre cycle (commençant au cycle pair suivant après l'achèvement des 6 cycles de BR) pour un maximum de 12 doses supplémentaires (jusqu'au cycle 30 au plus tard). Puis, les patients continuaient de recevoir en monothérapie acalabrutinib 100 mg ou placebo jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Chaque cycle avait une durée de 28 jours (Figure 1).

Figure 1 : Schéma de l'étude ECHO



*Chaque cycle a une durée de 28 jours

** Les patients du groupe placebo + BR qui présentaient une progression de la maladie étaient éligibles, à tout moment, à recevoir une monothérapie d'acalabrutinib 100 mg jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable (switch).

BID = 2 fois par jour, BR : bendamustine + rituximab, LCM : lymphome à cellule du manteau, RTX = rituximab

Traitements concomitants autorisés :

Les médicaments classiques de support étaient autorisés à la discrétion de l'investigateur (par exemple, antiémétiques, antipyrétiques, antibiotiques, transfusion de produits sanguins).

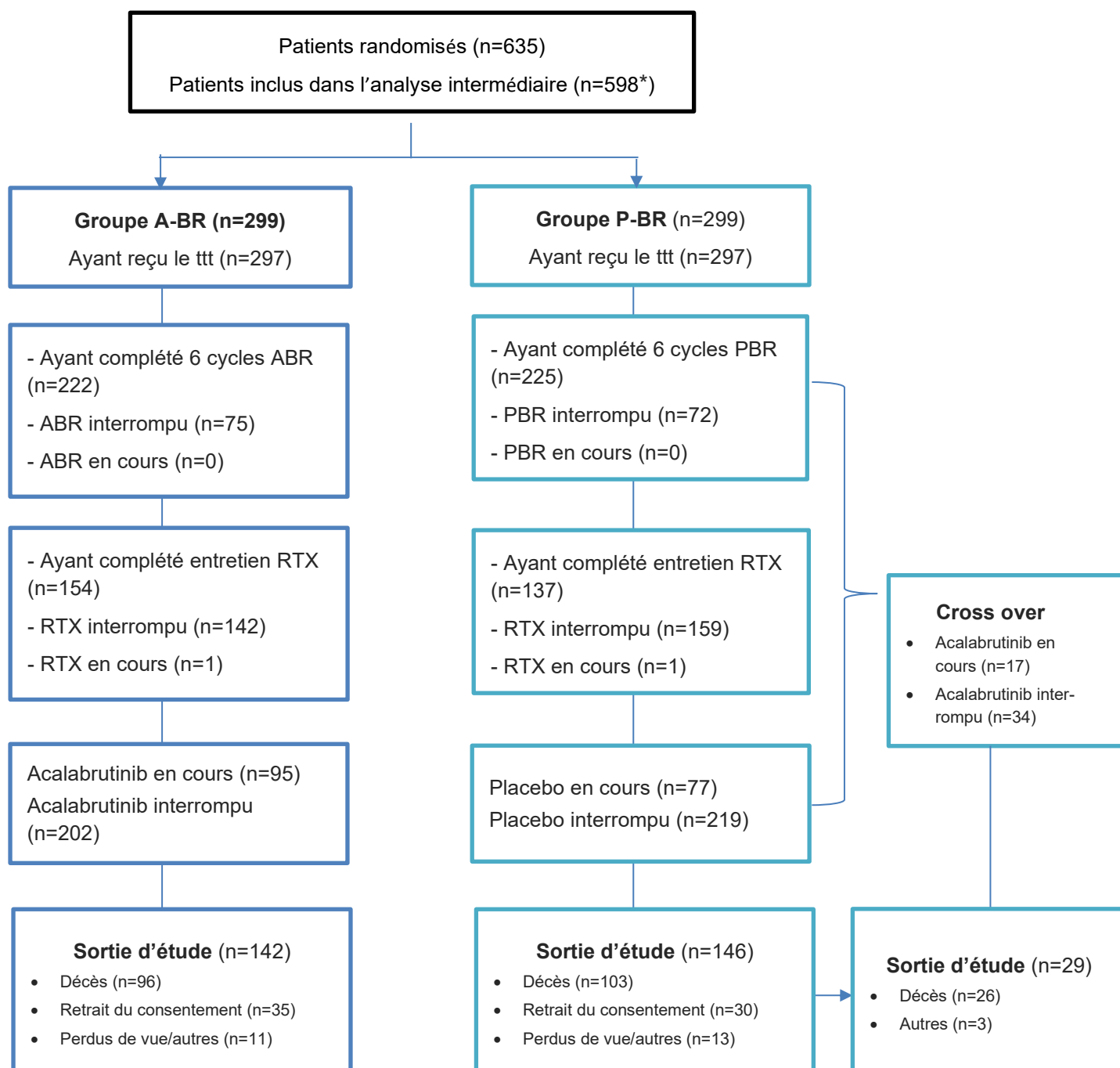
L'utilisation prophylactique de facteurs de croissance ou leur administration en réponse à une myélosuppression sévère étaient également autorisées conformément aux recommandations de l'ASCO (Smith et al. 2015). Pendant la durée de l'étude, un court traitement (par exemple, ≤ 2 semaines) de corticostéroïdes à haute dose (> 20 mg/jour) était autorisé pour la prémédication afin de gérer les réactions liées à la perfusion ou pour gérer d'autres réactions inflammatoires. Les corticostéroïdes pour traiter le LCM sous-jacent n'étaient pas autorisés pendant l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région géographique (Amérique du Nord versus Europe de l'Ouest versus Autre) et le score MIPI (faible [0-3] versus intermédiaire [4 à 5] versus élevé [6 à 11]).

Population de l'étude

Au total, 635 patients (cohorte mondiale), dont 85 de la cohorte chinoise (81 de Chine continentale + 4 de Taïwan) ont été inclus dans l'étude. Cependant, dans l'analyse intermédiaire, seuls 598 (94,2 %) des 635 patients ont été inclus car 37 patients (tous de Chine) ont été exclus parce qu'ils avaient moins de 2 ans de suivi à la date d'extraction des données.

Figure 2 : Disposition des patients (gel de base au 15 février 2024) – population intention de traiter (ITT) (n=598)



ABR = acalabrutinib, bendamustine, rituximab ; PBR = placebo, bendamustine, rituximab, RTX : rituximab, ttt : traitement

* Population ITT : tous les patients randomisés selon le protocole de l'étude ainsi que les patients additionnels chinois qui ont été randomisés au moins 24 mois avant la DCO

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de l'étude ECHO - Population ITT

	Groupe ABR (N = 299)	Groupe PBR (N = 299)
Âge (années)		
Moyenne (ET)	71,6 (4,73)	71,6 (4,60)
Médian	71,0	71,0
Min, Max	65, 85	65, 86
Sexe, n (%)		
Masculin	214 (71,6%)	209 (69,9%)
Féminin	85 (28,4%)	90 (30,1%)
Type de LCM, n (%)		
Type classique	238 (79,6%)	243 (81,3%)
Variante blastoïde	26 (8,7%)	20 (6,7%)
Variante pléomorphe	15 (5,0%)	18 (6,0%)
Autre	0	5 (1,7%)
Inconnu	19 (6,4%)	11 (3,7%)
Non évalué	1 (0,3%)	2 (0,7%)
Masse tumorale		
< 5 cm	187 (62,5%)	186 (62,2%)
≥ 5 cm et < 10 cm	92 (30,8%)	92 (30,8%)
≥ 10 cm	20 (6,7%)	21 (7,0%)
Score MIPI		
Risque faible [0-3]	99 (33,1%)	101 (33,8%)
Risque intermédiaire [4-5]	128 (42,8%)	125 (41,8%)
Risque élevé [6-11]	72 (24,1%)	73 (24,4%)
Stadification d'Ann Arbor pour le lymphome, n (%)		
I	2 (0,7%)	1 (0,3%)
II	15 (5,0%)	11 (3,7%)
III	31 (10,4%)	24 (8,0%)
IV	251 (83,9%)	263 (88,0%)
Ki-67, n (%)		
< 30%	133 (44,5%)	126 (42,1%)
≥ 30%	139 (46,5%)	147 (49,2%)
< 50 %	210 (70,2%)	199 (66,6%)
≥ 50%	62 (20,7%)	74 (24,7%)
Indéterminé	4 (1,3%)	4 (1,3%)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	156 (52,2%)	140 (46,8%)
1	129 (43,1%)	132 (44,1%)
≥ 2	12 (4,0%)	25 (8,4%)

Critères de jugement pour l'analyse intermédiaire

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès (par toute cause en l'absence de progression).

Le critère a été évalué dans la population FAS et par un comité de revue centralisé indépendant (CRI).

L'analyse intermédiaire de la SSP a été planifiée pour l'étude lorsque 227 événements de SSP évalués par le CRI avaient été observés.

Les évaluations de la réponse et de la progression étaient réalisées selon la Classification de Lugano pour le LNH¹³.

Les patients qui sortaient, étaient perdus de vue, commençaient un nouveau traitement anti-LCM, manquaient plus de 2 d'évaluations de réponses consécutives, ou étaient encore dans l'étude à la date d'extraction des données mais sans documentation préalable de progression ou de décès, ont été censurés¹⁴.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) étaient :

➔ **Le taux de réponse objective (TRO) évalué par le CRI**

L'analyse du TRO prend en compte l'instauration d'un nouveau traitement anti LCM et du *switch* comme suit :

- Instauration d'un nouveau traitement anti LCM : prise en compte de la meilleure réponse globale (RC ou RP) à la dernière évaluation avant l'instauration du nouveau traitement ou avant le *switch* selon le premier événement survenu ;
- *Switch* : les réponses obtenues pendant le *switch* ne sont pas prises en compte pour la comparaison entre les deux groupes (puisque la période de *switch* ne contient que la monothérapie par acalabrutinib).

➔ **et la survie globale (SG)**

La survie globale était définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, que le sujet se retire du traitement randomisé ou qu'il reçoive un autre traitement anti-LCM.

En l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

¹³ Bruce D. Cheson et al., « Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification », Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 32, no 27 (20 septembre 2014): 3059-68, <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.

¹⁴ Règles de censures :

- Patients qui sortent de l'étude ou qui sont perdus de vue : si un patient sort de l'étude ou ne peut pas être contacté pour un suivi, ses données seront censurées à la dernière date connue où il était dans l'étude ou a été contacté.
- Début d'un nouveau traitement anti-LCM : si un patient commence un nouveau traitement pour le LCM après le traitement initial de l'étude, ses données seront censurées à la date de début du nouveau traitement.
- Patient qui manque 2 ou plus d'évaluations de réponse consécutives : si un patient manque deux évaluations consécutives ou plus pour évaluer sa réponse au traitement, ses données seront censurées à la date de la dernière évaluation
- Pas de documentation de progression ou de décès : si un patient est encore dans l'étude et qu'il n'y a pas de documentation préalable de progression de la maladie (PD) ou de décès, ses données seront censurées à DCO.

Résultats sur le critère de jugement principal

Acalabrutinib en association à la bendamustine et au rituximab (ABR) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (PBR) en termes de survie sans progression dans la population ITT ($HR_{\text{stratifié}} = 0,73$; IC 95% [0,57 ; 0,94] ; $p < 0,0160$).

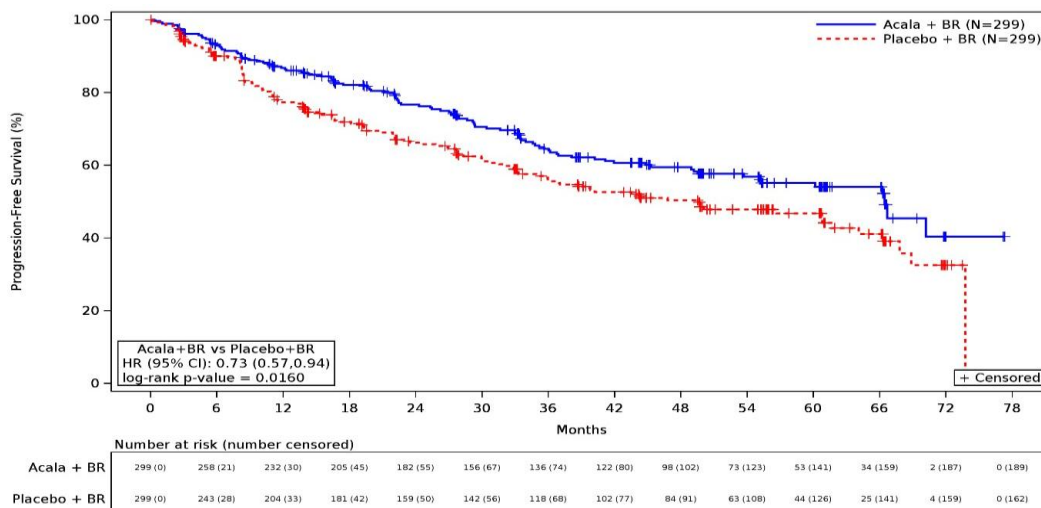
Après un suivi médian de 49 mois environ, la survie sans progression (évaluée en aveugle par un comité a été de 66,4 mois (55,1 – NE mois) dans le groupe ABR versus 49,6 mois (36,0 – 64,1 mois) dans le groupe PBR. A 48 mois, la différence du taux SSP entre les deux groupes est estimée à 9 points de pourcentage.

Une analyse *post hoc* en RMST suggère un gain moyen de 6 mois sur 73,8 mois.

Tableau 3 : Etude ECHO : résultats sur la survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) au 15 février 2024 (analyse principale), population FAS

Population ITT	Groupe ABR (N = 299)	Groupe PBR (N = 299)
Événements de SSP, n (%)	110 (36,8%)	137 (45,8%)
Caractéristiques des événements de SSP survenus :		
Progression	57 (19,1%)	99 (33,1%)
Décès	53 (17,7%)	38 (12,7%)
Censurés, n (%)	189 (63,2%)	162 (54,2%)
A la DCO	126 (42,1%)	99 (33,1%)
Patients ayant manqué ≥ 2 évaluations consécutives	19 (6,4%)	14 (4,7%)
Instauration d'une nouvelle ligne de traitement anti LCM	8 (2,7%)	14 (4,7%)
Perdus de vue, sortie de l'étude ou switch	23 (7,7%)	24 (8,0%)
Absence d'évaluation de la réponse post-randomisation	13 (4,3%)	11 (3,7%)
HRstratifié [IC 95%]	0,73 [0,57- 0,94]	
p (bilatéral)	0,0160	
Médiane de survie sans progression, mois (IC 95%)	66,4 mois (55,1 - NE)	49,6 mois (36,0 – 64,1)
Taux de survie sans progression (Kaplan Meier), %, (IC 95%)		
à 24 mois	76,7 (71,1 ; 81,3)	66,2 (60,1 ; 71,6)
à 36 mois	64,5 (58,1 ; 70,2)	56,1 (49,7 ; 62,0)
à 48 mois	59,5 (52,8 ; 65,5)	50,4 (43,8 ; 56,6)

Figure 3 : Etude ECHO : courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) (critère de jugement principal) au 15 février 2024 (analyse principale), population ITT



Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque *alpha*

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le taux de réponse objective qui a été de 91,0 % dans le groupe ABR versus 88,0 % dans le groupe PBR ($p=0,2196 > 0,05$).

L'absence de démonstration d'une différence en termes de TRO pour la comparaison entre l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab par rapport au groupe placebo en association avec la bendamustine et le rituximab ayant interrompu l'analyse hiérarchique, le critère suivant de survie globale est donc rapporté à visée uniquement exploratoire.

Survie globale (analyse actualisée du 12 aout 2024) – données descriptives

A la date du 12 aout 2024, la médiane de la SG n'avait été atteinte pour aucun des deux groupes de traitement. Au total, 105 patients (soit 35,1 %) étaient décédés dans le groupe ABR versus 113 patients (soit 37,8 %) dans le groupe PBR.

A noter, qu'à cette date, un traitement secondaire a été administré pour 30 (10,0 %) patients du groupe ABR et 90 (30,1 %) patients du groupe PBR, 57 (63,3 %) d'entre eux ayant reçu un *switch* vers l'acalabrutinib. Parmi ces patients, 43,3 % (13/30 patients) des patients du groupe ABR et 86,7 % (78/90 patients) des patients du groupe PBR ont reçu un BTKi.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ECHO dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : FACT-lym, EQ-5D-5L et QLQ-C30. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Autres données : comparaison indirecte (non publiée)

Une comparaison indirecte a été réalisée en utilisant les données d'études cliniques identifiées lors d'une revue systématique de la littérature (sans quantification du biais de publication notamment et du niveau de preuve de cette RSL) qui a conduit à sélectionner 11 études cliniques parmi lesquelles seulement trois ont été retenues (ECHO, BRIGHT et StiL NHL1). Les autres études ont été exclues principalement car elles n'apportaient pas de lien direct avec le comparateur R-CHOP (seul nouveau

comparateur), étaient de petite taille et/ou non randomisées, ou encore concernaient des schémas thérapeutiques hors du périmètre de cette analyse.

Les études retenues BRIGHT et StiL NHL1 ont été réalisées en ouvert sur des périodes antérieures (2003-2008 et 2009-2012) à l'étude ECHO (2017-2024), toutes incluant un groupe contenant bendamustine-rituximab (BR).

L'analyse réalisée est une méta-analyse en réseau avec pour comparateur commun à toutes les études l'association BR, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de cette dernière.

Cette méta-analyse en réseau présente cependant des limites méthodologiques importantes qui ne permettent pas de conclure formellement sur les résultats :

- une méta-analyse en réseau qui ne repose que sur trois études randomisées dont deux études ont été conduites en ouvert, sur des échantillons de faible taille (74 ou 94 patients), des périodes antérieures à l'étude ECHO, et des populations possiblement hétérogènes ;
- une hétérogénéité des associations bendamustine-rituximab entre études (association qui sert de base à la connexion du réseau en omettant l'utilisation du rituximab en entretien) ;
- une hétérogénéité entre études notamment sur les facteurs pronostiques et modificateurs d'effet potentiels qui apparaît suffisamment importante pour avoir interdit la réalisation d'une comparaison indirecte ajustée par appariement, notamment sur l'âge des patients (dans ECHO >65 ans et dans les autres études >18 ans), avec des données manquantes sur les scores pronostiques de la maladie tels que le score MIPI. Cette hétérogénéité potentielle interdit de s'assurer de l'échangeabilité entre études, ni de l'hypothèse de transitivité, prérequis à la validité d'une telle comparaison indirecte ;
- l'absence de prise en compte *a minima* de cette hétérogénéité entre études via un modèle à effets aléatoires (en ne retenant au contraire que des modèles à effets fixes), ce qui réduit encore la validité des estimations ;
- le réseau est ouvert, ce qui rend impossible la vérification de la cohérence (consistency) des résultats des comparaisons directes et indirectes ;
- la qualité de vie et la tolérance qui ne sont pas comparées.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ECHO

Population d'analyse

Les données de tolérance de l'étude ECHO présentées dans cet avis sont celles issues de :

- l'analyse intermédiaire (gel de base au 15 février 2024)
- et de l'analyse de tolérance avec 6 mois du suivi supplémentaire (gel de base au 12 août 2024).

La population d'analyse de tolérance correspond aux patients ayant reçu les traitements (n= 594 patients).

La durée médiane d'exposition à l'acalabrutinib a été de 28,6 mois et de 24,6 mois au placebo. L'exposition au rituximab était de 27,5 mois pour les patients du groupe ABR et de 23,9 mois dans le groupe PBR. La durée médiane d'exposition à la bendamustine était identique dans les deux groupes (5,6 mois).

Résultats de tolérance

Tableau 4 : Résumé des EI de l'étude ECHO - population de tolérance (gel de base du 12 aout 2024)

Population de tolérance	Groupe ABR (N = 297)	Groupe PBR (N = 297)
Evénements indésirables (EI), tous grades, n (%)		
Tous grades	296 (99,7)	294 (99,0)
Grade ≥ 3	264 (88,9)	262 (88,2)
Grade 5	37 (12,5)	30 (10,1)
EI graves	205 (69,0)	186 (62,6)
EI entraînant l'arrêt du médicament d'étude, n (%)		
Tous médicaments de l'étude	151 (50,8)	105 (35,4)
Acalabrutinib ou Placebo	128 (43,1)	92 (31,0)
Bendamustine	46 (15,5)	35 (11,8)
Rituximab	60 (20,2)	60 (20,2)

Les événements indésirables les plus fréquents

Lors de l'analyse intermédiaire (gel de base du 15 février 2024), les types d'EI les plus fréquemment (≥20%) rapportés ont été les infections et infestations avec 78,1 % des patients dans le groupe ABR et 71,0 % dans le groupe PBR, les troubles gastro-intestinaux (75,1 % et 71,1 %), les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (64,0 % et 47,1 %), réactions liées à l'administration (61,6 % et 58,9 %), troubles du système sanguin et lymphatique (58,9 % et 57,2 %), troubles du système nerveux (51,9 % et 41,8 %), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (50,5 % et 41,8 %), troubles du métabolisme et de la nutrition (49,8 % et 44,1%), troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif (48,8% et 39,4%), blessures, empoisonnements et complications procédurales (40,7 % et 39,7 %), troubles vasculaires (32,3 % et 31,0 %), troubles cardiaques (23,9 % et 18,5 %), néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes) (21,5 % et 15,8 %), troubles oculaires (21,2 % et 15,8 %).

Les EI rapportés avec une incidence plus élevée (≥ 5% de différence) dans le groupe ABR par rapport au groupe PBR ont été les suivants : nausées (42,8 % contre 37,7 %), diarrhée (37,4 % contre 27,9 %), COVID-19 (30,6 % contre 20,9 %), maux de tête (30,3 % contre 14,1 %), fatigue (29,3 % contre 24,2 %), toux (26,9 % contre 20,2 %), vomissements (25,6 % contre 13,8 %), douleurs dorsales (16,2 % contre 9,4 %), éruptions maculopapuleuses (15,8 % contre 6,4 %) et contusions (11,1 % contre 5,4 %). Les réactions liées à l'infusion avaient une incidence plus faible dans le groupe ABR (14,5 % contre 21,9 %).

Les EI de grades ≥ 3

Tableau 5 : Résumé des EI de grades≥3 de l'étude ECHO - population de tolérance (gel base du 12 aout 2024)

Population de tolérance	Groupe ABR (N = 297)	Groupe PBR (N = 297)
	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Patients avec au moins un EI de grade ≥ 3	264 (88,9%)	262 (88,2%)
Neutropénie	107 (36,0%)	110 (37,0%)

Population de tolérance	Groupe ABR (N = 297)	Groupe PBR (N = 297)
	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Neutrophiles diminués	46 (15,5%)	30 (10,1%)
Pneumonie à COVID-19	40 (13,5%)	31 (10,4%)
Globules blancs diminués	30 (10,1%)	11 (3,7%)
Anémie	29 (9,8%)	30 (10,1%)
Pneumonie	28 (9,4%)	19 (6,4%)
COVID-19	26 (8,8%)	22 (7,4%)
Rash maculopapuleux	21 (7,1%)	2 (0,7%)
Numération de lymphocytes diminuée	19 (6,4%)	29 (9,8%)
Thrombopénie	18 (6,1%)	16 (5,4%)
Leucopénie	17 (5,7%)	18 (6,1%)
Neutropénie fébrile	16 (5,4%)	7 (2,4%)
Hypertension	16 (5,4%)	25 (8,4%)
Lymphopénie	8 (2,7%)	16 (5,4%)

Les événements indésirables graves (EIG)

Les EIG ont été rapportés chez 69,0 % des patients dans le groupe ABR et chez 62,6 % dans le groupe PBR. Les EIG les plus fréquemment observés (≥ 2% des patients) étaient respectivement la pneumonie à COVID-19 (13,8 % et 11,4 %), la pneumonie (10,1 % et 7,4 %), la COVID-19 (8,8 % et 6,7 %) et la fièvre (5,7 % et 5,1 %).

On note que des EIG de type : troubles cardiaques (8,1 % et 7,1 %), troubles du système sanguin et lymphatique (7,7 % et 5,7 %), troubles généraux et conditions au site d'administration (7,7 % et 6,1 %) avaient des fréquences de survenue > 5 % mais similaires entre les 2 groupes.

Les EI d'intérêts

Tableau 6 : Résumé des EI d'intérêt de l'étude ECHO - population de tolérance (gel base du 12 aout 2024)

Population de tolérance	Groupe ABR (N = 297)	Groupe PBR (N = 297)
	EI d'intérêts (n (%))	EI d'intérêts (n (%))
Evénements cardiaques	71 (23,9)	56 (18,9)
Fibrillations auriculaires	20 (6,7)	14 (4,7)
Tachyarythmies Ventriculaires	7 (2,4)	9 (3,0)
Cytopénies		
Anémies	74 (24,9)	62 (20,9)
Leucopénies	177 (59,6)	182 (61,3)
Thrombopénies	68 (22,9)	61 (20,5)
Hémorragies	85 (28,6)	52 (17,5)

Population de tolérance	Groupe ABR (N = 297)	Groupe PBR (N = 297)
	El d'intérêts (n (%))	El d'intérêts (n (%))
Hépatotoxicité	42 (14,1)	38 (12,8)
Hypertension	37 (12,5)	48 (16,2)
Infections	232 (78,1)	214 (72,1)
Pneumopathie interstitielle/pneumonie	10 (3,4)	10 (3,4)
Seconde tumeur maligne	54 (18,2)	45 (15,2)
Seconde tumeur maligne primaire, à l'exception des tumeurs cutanées non mélaniques	29 (9,8)	34 (11,4)
Syndrome de lyse tumoral	4 (1,3)	6 (2,0)

Les décès (population ITT)

Lors de l'analyse intermédiaire (gel de base du 15 février 2024), 97 patients (32,4 %) du groupe ABR étaient décédés *versus* 106 patients (35,5 %) dans le groupe PBR.

Les causes des décès ont été :

- la Covid-19 pour 28 patients (9,4 %) dans le groupe ABR et 20 (6,7 %) dans le groupe PBR ;
- la progression de la maladie pour 30 patients (10,0 %) dans le groupe ABR et 43 patients (14,4%) dans le groupe PBR ;
- et la survenue d'El pour 46 patients (15,4 %) dans le groupe ABR et 41 patients (13,7 %) dans le groupe PBR.

Lors de l'analyse actualisée (gel de base du 12 août 2024), il y a eu 8 décès supplémentaires dans le groupe ABR et 7 décès supplémentaires dans le groupe PBR.

Données issues du PGR/PSUR

Le plan de gestion de risques (PGR) européen (version 5) liste les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes associées à l'utilisation d'acalabrutinib.

Tableau 7 : Risques et informations manquantes suivis dans le cadre du PGR

Risques importants identifiés	– Hémorragie associée ou non à une thrombopénie – Infections graves associées ou non à une neutropénie – Cancer secondaire – Fibrillation/flutter auriculaire
Risques potentiels identifiés	– Evènements cérébrovasculaires – Hépatotoxicité
Information manquante	– Tolérance à long terme – Utilisation chez les patients avec une altération cardiaque modérée à sévère

Données issues du RCP

De nouvelles mises en garde concernant les risques de syndrome de lyse tumorale et de maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie ont été ajoutées dans la section des mises en garde et précautions d'emploi 4.4 du RCP.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Aucune autre étude n'est prévue dans le LCM.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphoïde chronique.

4. Discussion

La demande d'inscription de l'extension d'indication de CALQUENCE (acalabrutinib) en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) dans le traitement « des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) non traités auparavant et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » repose sur une étude de phase III (étude ECHO), de supériorité, randomisée (1 :1), en double aveugle, chez 635 patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib + BR versus placebo + BR, en termes de survie sans progression (SSP).

Les résultats d'efficacité sont issus de l'analyse intermédiaire ayant inclus 598 patients ; le critère de jugement principal ayant atteint son objectif, cette analyse est devenue l'analyse principale.

A la date du gel de base du 15 février 2024, l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab (ABR) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (PBR) en termes de survie sans progression dans la population FAS : $HR_{\text{stratifié}} = 0,73$; IC_{95%} [0,57 ; 0,94] ; $p < 0,0160$ (gain moyen estimé de 6 mois sur 6 ans en analyse *post hoc* en RMST).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'acalabrutinib en association avec la bendamustine et le rituximab et le placebo en association avec la bendamustine et le rituximab (PBR) sur le taux de réponse objective, ce qui a interrompu l'analyse du critère hiérarchisé suivant, la survie globale dont les résultats ne sont donc qu'exploratoires.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le choix du critère de jugement principal est jugé discutable (survie sans progression). En effet, dans cette population de patients atteints de LCM, les critères de jugement tels que la survie globale et la qualité de vie sont les plus pertinents ;
- Concernant le critère de jugement principal (survie sans progression) :
 - le choix des règles de censure¹⁴ pour la survie sans progression est questionnable du fait que ces dernières intègrent des censures informatives : les patients recevant un autre traitement anti-LCM ou qui ont *switché* sont considérés comme censurés, or ces modifications de traitement se font généralement à la suite d'une progression de la maladie qui est l'un des événements du critère étudié ; ne pouvant exclure un biais dans l'estimation de l'effet du

traitement sur ce critère de jugement même si les analyses de sensibilité effectuées sont cohérentes avec l'analyse principale ;

- une quantité d'effet jugée modeste au regard des données cliniques disponibles, issues d'une étude de phase III versus Placebo en association à la bendamustine et au rituximab avec :
 - à 48 mois, la différence du taux SSP entre les deux groupes est estimée à 9 points de pourcentage ;
 - sans bénéfice démontré sur la survie globale, ni sur le taux de réponse global ;
- le groupe contrôle (placebo en association avec la bendamustine et le rituximab) est jugé pertinent au regard de la stratégie thérapeutique actuelle chez ces patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches mais d'autres protocoles peuvent être utilisés dans l'indication concernée ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de survie globale et de qualité de vie ;
- le profil de tolérance de l'association ABR est moins favorable que le traitement par bendamustine + rituximab compte tenu :
 - du profil de tolérance de l'acalabrutinib connu et marqué par des hémorragies associées ou non à une thrombopénie, des infections graves associées ou non à une neutropénie, des cancers secondaires et des fibrillations auriculaires ;
 - des modalités d'administration de l'acalabrutinib, traitement en add-on, qui peut être administré sur du long terme (jusqu'à progression de la maladie) ;
 - du surcroît de toxicité lié à la survenue d'EIG des patients du groupe ABR versus PBR chez respectivement 69,0 % *versus* 62,6 %, d'événements cardiaques chez 23,9 % *versus* 18,9 %, d'hémorragies chez 28,6 % *versus* 17,5 % et d'infections chez 78,1 % *versus* 72,1 % ;
 - du surcroît d'incidence des arrêts de acalabrutinib ou placebo dus aux EI avec une survenue de 43,1 % d'arrêts dans le groupe ABR *versus* 31,0 % dans le groupe PBR ;
 - du schéma de l'étude qui autorise un *switch* de traitement mais qui rend difficilement interprétable l'ajout de l'acalabrutinib au protocole bendamustine + rituximab.

→ Validité externe et transposabilité

La transposabilité de la population incluse dans l'étude à l'indication concernée est discutable compte tenu du fait que :

- les patients inclus ont un score pronostique (index pronostiques du lymphome à cellules du manteau) qui semble plus favorable que celui des patients ayant un LCM et non éligible à l'autogreffe avec un score faible et intermédiaire pour environ 76 % des patients de l'étude (avis d'expert) ;
- les patients ayant une maladie cardiovasculaire jugée significative étaient exclus de l'étude ;
- une comparaison indirecte a été fournie pour comparer le groupe ABR à d'autres traitements (BR et R-CHOP) mais les limites méthodologiques de cette analyse ne permettent aucune conclusion formelle.

Il convient de noter qu'un autre inhibiteur de BTK (ibrutinib) en association à la bendamustine et au rituximab ayant fait l'objet d'une mise sur le marché accélérée aux USA chez les patients ayant une LCM ayant reçu une ligne antérieure n'a finalement pas obtenu d'AMM faisant suite aux résultats d'une

étude confirmatoire de phase III (étude SHINE)¹⁵. Cette étude incluait des patients ayant un LCM en 1^{ère} ligne et présentait des résultats semblables à ceux de l'étude ECHO : la médiane de la survie sans progression a été de 80,6 mois (IC à 95 %, 61,9 - non évaluable) dans le groupe ibrutinib+BR versus 52,9 mois (IC à 95 %, 43,7-71,0) dans le groupe placebo+BR (HR = 0,75 ; IC95 % : [0,59-0,96] ; p = 0,01). La survie globale n'était pas différente dans les deux groupes de traitement (HR = 1,07 ; IC95 % : [0,81-1,40])¹⁶.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites de transposabilité, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de CALQUENCE (acalabrutinib) en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie est difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles chez les patients atteints de LCM non précédemment traités et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les données de l'étude de phase III (ECHO) ayant comparé l'efficacité de l'acalabrutinib + bendamustine et rituximab (groupe A-BR) versus placebo + bendamustine et rituximab (groupe P-BR), chez des patients âgés de 65 ans ou plus et atteints de LCM non précédemment traités avec :
 - une quantité d'effet jugée modeste en matière de survie sans progression (SSP), HR stratifié = 0,73 ; IC 95% [0,57 ; 0,94] p<0,0160, soit une différence du taux de SSP à 48 mois entre les deux groupes estimés à 9 points de pourcentage (gain de 6 mois sur 6 ans en analyse post hoc en RMST) ;
 - une absence de différence statistiquement significative sur le taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
 - une non-démonstration de la survie globale du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique ;
 - une qualité de vie exploratoire sans conclusion formelle possible ;
 - une population d'étude moins fragile qu'attendue (au regard notamment de l'ECOG, âge, comorbidités) et sans analyse en fonction du statut tp53 ;
- Le surcroît de toxicité observé dans cette même étude avec l'ajout de l'acalabrutinib marqué notamment par une survenue plus fréquente d'événements indésirables (EI) graves (69,0 % des patients dans le groupe A-BR et chez 62,6 % dans le groupe P-BR), des EI ayant entraînés l'arrêt de traitement acalabrutinib ou placebo (43,1% dans le groupe A-BR et 31,0% dans le

¹⁵ Johnson&Johnson. Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications. Communiqué de presse. Disponible sur : [Update on IMBRUVICA® \(ibrutinib\) U.S. Accelerated Approvals for Mantle Cell Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma Indications](#)

¹⁶ Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. SHINE Investigators. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa2201817. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657079.

groupe P-BR), et des EI ayant entraînés un décès (15,4 % dans le groupe A-BR et 13,7 % dans le groupe P-BR).

- Une comparaison indirecte dont les biais méthodologiques ne permettent pas de faire des conclusions formelles.

La Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu du remboursement

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau » dont l'incidence en France estimée à environ 900 nouveaux cas par an.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi, au regard notamment de l'absence de démonstration en survie globale et de la qualité de vie et du surcroît de toxicité.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Par conséquent la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical insuffisamment couvert en 1ère ligne chez des patients inéligibles à l'auto-greffe de cellules souches,
- de l'absence d'impact d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

CALQUENCE (acalabrutinib) en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CALQUENCE (acalabrutinib) est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de CALQUENCE (acalabrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication AMM au regard des alternatives disponibles.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.