

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE**  
**RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE**  
**Acalabrutinib 100 mg, gélules**

Période du 9 juillet 2020 au 24 novembre 2020

## **1. Introduction**

Acalabrutinib est une molécule inhibitrice sélective de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule de signalisation des voies des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) et des récepteurs de cytokines. La signalisation induite par la BTK stimule la survie et la prolifération des lymphocytes B et est essentielle à l'adhésion, au transport et au chimiotactisme de ces cellules.

Le 09 Juillet 2020, l'ANSM a accordé à AstraZeneca une ATU de cohorte pour Acalabrutinib 100 mg, gélules dans l'indication :

*Acalabrutinib est indiqué chez des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :*

- *en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,*
- *en monothérapie chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib.*

Le 23 Juillet 2020, le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a rendu un avis positif pour Calquence (acalabrutinib) dans les indications suivantes :

- En monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
- En monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Cet avis positif a été validé par la Commission Européenne le 5 novembre 2020 accordant ainsi à Calquence 100 mg, gélules, une AMM selon le libellé mentionné ci-dessus.

À la suite de l'obtention de l'approbation européenne de cette AMM, en accord avec l'ANSM, le dispositif d'ATU de cohorte (ATUc) d'acalabrutinib 100 mg, gélules a pris fin le 24 novembre 2020. Le dispositif de post-ATUc est ainsi entré en vigueur à compter du 25 novembre 2020.

Ce résumé présente les données disponibles de l'ATUc « ACALABRUTINIB », collectées par AstraZeneca depuis le début jusqu'à la fin de l'ATUc, soit du 09 juillet 2020 au 24 novembre 2020 inclus.

## **2. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte**

### **2.1 Données cliniques et démographiques**

Les données présentées ci-après sont issues des formulaires de demande de l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) d'acalabrutinib 100 mg, gélules complétés par les médecins lors de la demande initiale de traitement.

A la date du 24 novembre 2020, 29 patients ont été acceptés dans l'ATUc. Vingt-trois médecins ont effectué au moins une demande d'ATUc, répartis dans 20 centres en France.

29 patients ont été considérés comme traités (traitement fourni). Il faut cependant noter que l'un des patients est décédé avant la mise en route du traitement.

10 patients ont été considérés comme exposés (date de début de traitement mentionné sur une fiche de suivi). Néanmoins pour 18 patients, un deuxième mois de traitement a été fourni par le laboratoire.

Les données présentées ci-après concernent les patients traités dans le cadre de cette ATUc du 09 juillet 2020 au 24 novembre 2020 inclus.

### **Caractéristiques de la population exposée (N=29) :**

Le ratio hommes/femmes des 29 patients inclus dans l'ATUc était de 15/14 soit 51,7% d'hommes pour 48,3% de femmes.

L'âge médian [intervalle interquartile] était de 71,8 ans [65,8 ; 76,9 ] ans.

Le poids médian des patients lors de la demande d'ATUc était de 68 kg avec un intervalle interquartile de [60 kg ; 80 kg].

Le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) des patients était de 0 chez 6 patients (20,7%), de 1 chez 19 patients (65,5%) et de 2 chez 4 patients (13,8%).

L'examen cardiologique était normal chez 27 patients (93,1%) et anormal chez 2 patients (6,9%). En cas d'anomalie, il s'agissait pour un patient d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à 40% et pour un autre patient d'un QT allongé avec rythme sinusal sous amiodarone avec une FEVG à 55%.

Au moment de la demande d'ATUc, l'antériorité médiane de la maladie était de 7,9 ans avec un intervalle interquartile de [5,6 ans ; 10,2 ans].

Le stade Binet de la LLC était (1 donnée manquante, 3.4%) :

- Stade A : 0 patients (0%),
- Stade B : 10 patients (34.5%),
- Stade C : 18 patients (62.1%).

La LLC était associée à:

- Une délétion 17p chez 10 patients (34.5%),
- Une mutation TP53 chez 8 patients (24.6%),
- Une délétion 17p et/ou une mutation TP53 chez 11 patients (37.9%).

Trois patients présentaient uniquement une délétion 17 p, 1 patient uniquement une mutation TP53 et 7 patients présentaient à la fois une délétion 17p et une mutation TP53). A noter 1 donnée manquante pour la délétion 17p et 1 donnée manquante pour la mutation TP53.

### **Données de suivi :**

A la date du 24 novembre 2020, 29 patients ont été inclus dans l'ATUc, 29 patients considérés comme traités (traitement fourni) et 10 patients considérés comme exposés (date de début de traitement mentionnée sur une fiche de suivi). Il faut cependant noter que pour 18 patients un 2<sup>ème</sup> mois de traitement a été fourni, et que pour 8 d'entre eux la fiche de suivi est manquante.

Par ailleurs, en ce qui concerne les 10 patients inclus pendant le dernier mois de l'ATUc, leur temps de recul n'était pas suffisamment important pour que leur fiche de suivi soit disponible à la date de clôture, ils ne rentrent donc pas non plus dans cette analyse.

En termes de suivi de traitement, à la date du 24 novembre 2020, au moins une fiche de suivi médical a donc été reçue pour 10 patients (allant de 1 à 4 mois de traitement).

#### Durée d'exposition au traitement

La durée d'exposition au traitement est définie comme la durée entre la date de début de traitement par acalabrutinib et la date de fin de l'ATUc (24 novembre 2020 inclus) ou la date d'arrêt définitive du traitement lorsque notifiée par le médecin.

Ainsi, les données de suivi présentées ci-dessous concernent 10 patients.

Chez les patients pour qui au moins une fiche de suivi a été transmise par le médecin, la durée médiane d'exposition au traitement était de 1,5 mois avec un intervalle interquartile de [1,0 mois; 1,8 mois]. Parmi eux, 1 patient a été exposé au moins 4 mois, 4 patients ont été exposés au moins 3 mois et 5 patients ont été exposés au moins 1 mois.

#### Réponses au traitement

Parmi les 10 patients pour lesquels une fiche de suivi est disponible, aucun patient n'a présenté une perte de poids plus de 5% en 6 mois ou moins ou une détérioration du score ECOG. Pour 3 patients, le score ECOG s'est amélioré (passage de 1 à 0).

#### Arrêt définitif de traitement

Sur les 29 patients inclus dans cette ATUc, 3 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues. Pour l'un des patients, il s'agit d'une non prise de traitement car le patient est décédé avant la mise en route du traitement. Il ne s'agit donc pas d'un patient exposé.

Pour les 2 autres patients, il s'agit :

- Un patient qui a arrêté le traitement au bout de 4 semaines pour cause de « signes hémorragiques » et « souhait du patient/famille ».
- Un patient qui a arrêté le traitement au cours de son troisième mois de traitement pour cause de COVID-19.

## **2.2 Données de pharmacovigilance**

Pour les données de pharmacovigilance, un suivi a été effectué après la date de fin de l'ATUc et l'extraction des données de pharmacovigilance a été faite le 09 janvier 2021.

Au total, au cours de de la période allant du 09 juillet 2020 au 09 janvier 2021, 14 observations individuelles (cas) (n=67 effets indésirables/événements indésirables) ont été enregistrées dans la base de données internationale de Pharmacovigilance d'AstraZeneca.

- **Cas graves** : n=8 patients, 21 effets indésirables

La répartition des effets indésirable inattendus est la suivante :

- Effets indésirables graves et inattendus (n = 0)
- Effets indésirables non graves et inattendus (n = 1) : Douleur testiculaire (1).

Aucun cas d'évolution fatale n'a été enregistré pendant la période de l'ATUc.

## **Conclusion**

Sur la période de l'ATUc (période du 09 juillet 2020 au 24 novembre 2020), 29 patients ont été traités par l'acalabrutinib dans le cadre de l'ATUc et aucun patient n'a reçu l'acalabrutinib dans le cadre d'un usage compassionnel.

A la date du 09 janvier 2021, sur l'ensemble de la population de tolérance de l'ATUc, 8 patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables. Aucun signal particulier n'a été soulevé chez les patients traités dans le cadre de l'ATUc. L'analyse des données de pharmacovigilance montre que l'acalabrutinib présente un profil de tolérance conforme à celui décrit dans le RCP et le PUT.

À ce jour, il n'y a pas de modification du profil de sécurité d'emploi de l'acalabrutinib ni de son rapport bénéfice/risque dans cette indication.