

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Calquence 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule de taille 1 (20 mm) dotée d'un corps jaune et d'une coiffe bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Calquence, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Calquence en association avec le vénétoclax avec ou sans obinutuzumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Calquence, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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).

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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

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).

L'intervalle entre deux prises de Calquence est d'environ 12 heures.

Pour les schémas posologiques d'association, se référer aux informations de prescription de chacun des médicaments pour connaître leurs posologies (pour plus de détails sur les schémas posologiques d'association, voir rubrique 5.1).

Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab

Le traitement par Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

Le traitement par Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab, doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable ou l'achèvement de 14 cycles de traitement (chaque cycle dure 28 jours).

Calquence doit être administré le Jour 1 du Cycle 1 pour un total de 14 cycles. Le vénétoclax doit être administré le Jour 1 du Cycle 3 pour un total de 12 cycles, en commençant par 20 mg et en augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg.

Si Calquence est administré en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, l'obinutuzumab doit être administré à 100 mg le Jour 1 du Cycle 2, suivi de 900 mg qui peuvent être administrés le Jour 1 ou 2. Administrer l'obinutuzumab à 1 000 mg les jours 8 et 15 du Cycle 2, suivi de 1 000 mg le Jour 1 des Cycles 3 à 7. L'obinutuzumab est administré pendant un total de 6 cycles.

Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Calquence doit être administré le Jour 1 du Cycle 1 (chaque cycle dure 28 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La bendamustine doit être administrée à 90 mg/m² les Jours 1 et 2 de chaque cycle pour un total de 6 cycles. Le rituximab doit être administré à 375 mg/m² le Jour 1 de chaque cycle pour un total de 6 cycles. Les patients obtenant une réponse (réponse partielle [RP] ou réponse complète [RC]) après les 6 premiers cycles peuvent recevoir du rituximab en entretien à 375 mg/m² le Jour 1 de chaque cycle sur deux pour un maximum de 12 doses supplémentaires, à partir du Cycle 8 jusqu'au Cycle 30.

Ajustements posologiques

Effets indésirables

Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade ≥ 3 survenus lors de la prise de Calquence chez les patients recevant Calquence en monothérapie et Calquence en association avec l'obinutuzumab, sont présentées dans le Tableau 1.

Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez les patients recevant Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 1. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables*

Effet indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Modification posologique (Dose de départ =100 mg environ toutes les 12 heures)
-------------------	---------------------------------	---

Thrombopénie de grade 3 associée à des saignements, Thrombopénie de grade 4 Ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours Toxicités non hématologiques de grade 3 ou plus	Première et deuxième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à 100 mg environ toutes les 12 heures
	Troisième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour
	Quatrième fois	Arrêter Calquence

*Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tableau 2. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables de Grade $\geq 3^*$ chez les patients recevant Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Effet indésirable	Modification posologique de bendamustine [†]	Modification posologique de Calquence
Neutropénie	En cas de neutropénie de Grade 3 ou 4 [‡] : Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Si la neutropénie de Grade 4 dure plus de 7 jours, interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition de l'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition de l'effet indésirable). [¶] Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition de l'effet indésirable.
Thrombopénie	En cas de thrombopénie de Grade 3 ou 4 : Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue au Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	En cas de thrombopénie de Grade 3 avec saignement important ou de Grade 4, interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition). [¶] Arrêter Calquence à la 3 ^{ème} apparition d'effet indésirable en cas de thrombopénie avec saignement important. Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition d'effet indésirable.

Effet indésirable	Modification posologique de bendamustine [†]	Modification posologique de Calquence
Autre toxicité hématologique de Grade 4 [§] ou toxicité de Grade 3 ingérable	Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition).¶ Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition d'effet indésirable.
Toxicités non hématologiques de Grade 3 ou plus	Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue au Grade 1 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue au Grade 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} apparition d'effet indésirable).¶ Arrêter Calquence à la 3 ^{ème} apparition d'effet indésirable.

* Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

† Pour toute toxicité non mentionnée dans ce tableau, reportez-vous aux informations de prescription locales de bendamustine.

‡ Envisager l'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes avant d'adapter la dose de bendamustine.

§ Une lymphopénie de Grade 4 est un résultat attendu du traitement par bendamustine et rituximab. Une modification de la dose en raison d'une lymphopénie n'est attendue que si elle est considérée comme cliniquement importante par les investigateurs, par exemple en cas d'infections récurrentes associées.

¶ La dose peut être ré-augmentée à la discrétion du médecin si le patient tolère une dose réduite pendant ≥ 4 semaines

Référez-vous aux informations de prescription de chacun des médicaments utilisés en association avec Calquence pour obtenir des informations supplémentaires sur la gestion des toxicités.

Interactions

Les recommandations concernant l'utilisation de Calquence avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique sont présentées dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.5).

Tableau 3. Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A et des médicaments diminuant l'acidité gastrique

	Médicament co-administré	Utilisation recommandée de Calquence
Inhibiteurs du CYP3A	Inhibiteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.

		Si ces inhibiteurs doivent être utilisés à court terme (comme des anti-infectieux sur une durée maximale de sept jours), interrompre Calquence.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	Pas d'ajustement posologique. Surveiller attentivement les patients à la recherche d'éventuels effets indésirables en cas de prise d'inhibiteurs modérés du CYP3A.
	Inhibiteur faible du CYP3A	Pas d'ajustement posologique.
Inducteurs du CYP3A	Inducteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.
Médicaments diminuant l'acidité gastrique	Inhibiteurs de la pompe à protons	Éviter l'utilisation concomitante.
	Antagonistes des récepteurs H2	Prendre Calquence 2 heures avant (ou 10 heures après) la prise d'un antagoniste des récepteurs H2.
	Antiacides	Les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures.

Oubli de dose

Si l'oubli de la dose de Calquence remonte à plus de 3 heures, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose de Calquence pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques avec Calquence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). L'hydratation doit être maintenue et les taux de créatinine sériques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) que si le bénéfice l'emporte sur le risque et les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A, Child-Pugh B, ou bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec ou sans élévation d'ASAT). Cependant, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes

de toxicité. Il n'est pas recommandé d'utiliser Calquence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ou bilirubine totale > 3 fois LSN avec ou sans élévation d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

Maladie cardiaque sévère

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques sur Calquence.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Calquence chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Calquence est destiné à être utilisé par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.5). Les gélules ne doivent pas être mâchées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait affecter l'absorption du médicament dans l'organisme.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragies

Des événements hémorragiques majeurs, y compris des hémorragies au niveau du système nerveux central et au niveau gastro-intestinal, certaines d'évolution fatale, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Ces événements se sont produits chez des patients avec et sans thrombopénie. Dans l'ensemble, les événements hémorragiques étaient des événements moins sévères, notamment des hématomes et des pétéchies (voir rubrique 4.8).

Le mécanisme des événements hémorragiques n'est pas bien compris.

Les patients recevant des antithrombotiques peuvent présenter un risque accru d'hémorragie. Il convient de faire preuve de prudence avec les antithrombotiques et d'envisager une surveillance supplémentaire à la recherche de signes d'hémorragie si une utilisation concomitante est médicalement nécessaire. La warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés en même temps que Calquence.

Évaluer le rapport bénéfice/risque d'une suspension de Calquence pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale.

Infections

Des infections (bactériennes, virales ou fongiques) graves, y compris des événements fatals, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie

et en association avec d'autres médicaments. Ces infections se sont principalement produites en l'absence de neutropénie, une infection neutropénique ayant été rapportée chez 10,1 % des patients recevant une monothérapie et 26,8 % des patients recevant une thérapie combinée. Des cas d'infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus varicelle-zona (VZV), d'aspergillose et de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus (voir rubrique 4.8).

Réactivation virale

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients recevant Calquence. Le statut vis-à-vis du VHB doit être établi avant de commencer le traitement par Calquence. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un hépatologue doit être consulté avant le début du traitement et le patient doit être surveillé et pris en charge conformément à la pratique médicale en vigueur afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés après l'utilisation de Calquence dans le contexte d'un traitement immunosuppresseur antérieur ou concomitant. Les prescripteurs doivent envisager la LEMP comme diagnostic différentiel en cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Si une LEMP est suspectée, les évaluations diagnostiques appropriées doivent être réalisées et le traitement par Calquence doit être suspendu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de LEMP. En cas de doute, il convient d'envisager d'adresser le patient à un neurologue et de prendre les mesures diagnostiques appropriées, à savoir notamment une IRM de préférence avec administration d'un produit de contraste, une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche d'ADN du virus JC et de nouvelles évaluations neurologiques.

Envisager une prophylaxie conformément à la pratique habituelle chez les patients qui présentent un risque accru d'infections opportunistes. Surveiller les patients à la recherche de signes et de symptômes d'infection et traiter lorsque cela est médicalement approprié.

Cytopénies

Des cytopénies de Grade 3 ou 4 apparues sous traitement, y compris des cas de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Surveiller la numération de la formule sanguine lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubrique 4.8).

Cancers secondaires

Des cancers secondaires, y compris des cancers cutanés et non cutanés, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Des cancers cutanés ont été fréquemment rapportés. Surveiller les patients à la recherche de cancers cutanés et leur conseiller de se protéger du soleil (voir rubrique 4.8).

Fibrillation auriculaire

Des cas de fibrillation auriculaire/flutter sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Surveiller les patients à la recherche de symptômes (p. ex. palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée) de fibrillation auriculaire et de flutter et réaliser un ECG lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubriques 4.5 et 4.2). Chez les patients qui développent une fibrillation

auriculaire sous traitement par Calquence, une évaluation approfondie du risque de maladie thrombo-embolique doit être réalisée. Chez les patients qui présentent un risque élevé de maladie thrombo-embolique, un traitement étroitement contrôlé par anticoagulants et des options thérapeutiques alternatives à Calquence doivent être envisagés.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec le traitement par Calquence. Les patients considérés comme présentant un risque de SLT (par exemple, présence d'une maladie volumineuse à l'inclusion) doivent être évalués en fonction du risque possible de SLT et faire l'objet d'une surveillance étroite, comme indiqué cliniquement.

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab dans le cadre d'un LCM. Surveiller les patients à la recherche de symptômes pulmonaires indiquant une PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple, toux, dyspnée ou hypoxie) et prendre en charge la PID/pneumopathie inflammatoire selon les indications cliniques.

Autres médicaments

La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A avec Calquence peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque accru de toxicité. Réciproquement, la co-administration d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. Si ces inhibiteurs sont utilisés à court terme (comme les anti-infectieux pris pendant sept jours au maximum), le traitement par Calquence doit être interrompu. Les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité si un inhibiteur modéré du CYP3A est utilisé (voir rubriques 4.2 et 4.5). L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de manque d'efficacité.

Calquence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'acalabrutinib et son métabolite actif sont principalement métabolisés par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), et ces deux substances sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A/de la P-gp (200 mg d'itraconazole une fois par jour pendant 5 jours) a multiplié la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de l'acalabrutinib respectivement par 3,9 et 5,0 chez des sujets sains (N = 17).

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A/ de la P-gp doit être évitée. Si les inhibiteurs puissants du CYP3A/de la P-gp (p. ex. kétoconazole, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazole, ritonavir, télaprévir, posaconazole, voriconazole) doivent être utilisés à court terme, le traitement avec Calquence doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

La co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (400 mg de fluconazole en dose unique ou 200 mg d'isavuconazole en dose répétée pendant 5 jours) chez des sujets sains a augmenté la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib de 1,4 fois à 2 fois tandis que la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ACP-5862 ont diminué de 0,65 fois à 0,88 fois par rapport à l'acalabrutinib lorsqu'il est administré seul. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. Surveiller étroitement les patients pour détecter les effets indésirables (voir rubrique 4.2).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inducteurs du CYP3A

La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 9 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement de 68 % et 77 % chez des sujets sains (N = 24).

L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) doit être évitée. Un traitement concomitant avec le millepertuis qui pourrait diminuer de manière imprévisible les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib, doit être évité.

Médicaments diminuant l'acidité gastrique

La solubilité de l'acalabrutinib diminue avec l'augmentation du pH. La co-administration de l'acalabrutinib avec un antiacide (1 g de carbonate de calcium) a diminué l'ASC de l'acalabrutinib de 53 % chez des sujets sains. La co-administration avec un inhibiteur de la pompe à protons (40 mg d'oméprazole pendant 5 jours) a diminué l'ASC de l'acalabrutinib de 43 %.

Si un traitement par un médicament diminuant l'acidité gastrique est nécessaire, envisager l'utilisation d'un antiacide (p. ex. carbonate de calcium) ou d'un antagoniste des récepteurs H2 (p. ex. ranitidine ou famotidine). Pour une utilisation avec des antiacides, les prises des deux médicaments doivent être espacées d'au moins 2 heures (voir rubrique 4.2). Pour une utilisation avec des antagonistes des récepteurs H2, Calquence doit être pris 2 heures avant (ou 10 heures après) la prise de l'antagoniste des récepteurs H2.

En raison de la longue durée d'action des inhibiteurs de la pompe à protons, l'intervalle entre leur administration et celle de Calquence pourrait ne pas être suffisant pour empêcher l'interaction des deux médicaments et par conséquent leur utilisation concomitante doit être évitée (voir rubrique 4.2).

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par Calquence

Substrats du CYP3A

D'après les données *in vitro*, il ne peut pas être exclu que l'acalabrutinib soit un inhibiteur du CYP3A4 au niveau intestinal et qu'il puisse augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A4 sensibles au métabolisme intestinal par le CYP3A. Il convient de faire preuve de prudence en cas de co-administration d'acalabrutinib avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (p. ex., ciclosporine, ergotamine, pimozide).

Effet de l'acalabrutinib sur les substrats du CYP1A2

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib induit le CYP1A2. La co-administration d'acalabrutinib avec des substrats du CYP1A2 (p. ex. théophylline, caféine) peut diminuer l'exposition à ces substances.

Effets de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, sur les systèmes de transport médicamenteux

L'acalabrutinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP co-administrés (p. ex. méthotrexate) par inhibition de la BCRP intestinale (voir rubrique 5.2). Pour minimiser le risque d'interaction au niveau du tractus gastro-intestinal (GI), les substrats de la BCRP administrés par voie orale et à marge thérapeutique étroite tels que le méthotrexate doivent être pris au moins 6 heures avant ou après l'acalabrutinib.

L'ACP-5862 peut augmenter l'exposition aux substrats de la MATE1 co-administrés (p. ex. metformine) par inhibition de la MATE1 (voir rubrique 5.2). Les patients prenant des médicaments concomitants dont l'élimination dépend de la MATE1 (p. ex. metformine) doivent être surveillés à la recherche de signes de modification de la tolérance en raison d'une exposition accrue au médicament concomitant pendant le traitement par Calquence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement par Calquence.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acalabrutinib chez les femmes enceintes. Selon les résultats d'études sur les animaux, il pourrait y avoir un risque pour le fœtus en cas d'exposition à l'acalabrutinib pendant la grossesse. Une dystocie (travail difficile ou prolongé) a été observée chez le rat et l'administration à des lapines gravides a été associée à une réduction de la croissance fœtale (voir section 5.3).

Calquence ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement à l'acalabrutinib.

Allaitement

On ne sait pas si l'acalabrutinib est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acalabrutinib sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Il est conseillé aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Calquence sur la fertilité humaine. Dans une étude non clinique conduite sur l'acalabrutinib chez des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Calquence n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, pendant le traitement par acalabrutinib, de la fatigue et des étourdissements ont été rapportés et il doit être conseillé aux patients qui présentent ces symptômes de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Calquence en monothérapie

Sur les 1 478 patients traités par Calquence en monothérapie, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : infection, diarrhée, céphalée, douleurs musculo-squelettiques, bleus, toux, arthralgie, fatigue, nausées et rash. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : infection, leucopénie, neutropénie, anémie, cancer secondaire, et thrombopénie.

Calquence en association avec l'obinutuzumab

Sur les 223 patients traités par Calquence en association avec l'obinutuzumab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : infection, douleurs musculo-squelettiques, diarrhée, céphalées, leucopénie, neutropénie, toux, fatigue, arthralgie, nausées, étourdissements et constipation. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : leucopénie, neutropénie, infection, thrombopénie et anémie.

Calquence en association avec le vénétoclax

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$), étaient les suivants : infections, neutropénie, céphalées, bleus, diarrhée et douleurs musculo-squelettiques. L'effet indésirable de Grade ≥ 3 le plus fréquemment rapporté ($\geq 5\%$) était la neutropénie.

Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$), étaient les suivants : infections, neutropénie,

céphalées, bleus, diarrhée, nausées et douleurs musculo-squelettiques. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : neutropénie et thrombopénie.

Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Sur les 297 patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : neutropénie, nausées, rash, diarrhée, douleurs musculo-squelettiques, céphalées, fatigue, vomissements, constipation, anémie et thrombopénie. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : neutropénie, rash, thrombopénie, anémie, pneumonie, cancer secondaire, hypertension et cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les tableaux ci-dessous présentent les effets indésirables (EIs) identifiés dans les études cliniques menées auprès de patients recevant Calquence en monothérapie ou en association pour des cancers hématologiques. La durée médiane du traitement par Calquence en monothérapie dans la totalité de la population incluse était de 38,2 mois. La durée médiane du traitement par Calquence chez les patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab était de 28,6 mois. La durée médiane du traitement par Calquence chez les patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax avec ou sans obinutuzumab était de 12,9 mois.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Effets indésirables* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en monothérapie (N = 1 478)

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade $\geq 3^*$ (%)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (25,8)	1,2
	Pneumonie	Très fréquent (15,8)	8,7
	Sinusite	Très fréquent (11,4)	0,4
	Infection des voies urinaires	Fréquent (9,9)	1,8
	Bronchite	Fréquent (9,7)	0,6
	Infections à herpes virus [†]	Fréquent (9,1)	0,9
	Rhinopharyngite	Fréquent (8,3)	0
	Infections à Aspergillus [†]	Peu fréquent (0,7)	0,6
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,4)	0,3

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Cancer secondaire [†]	Très fréquent (17,6)	6,7
	Cancer cutané non mélanocytaire [†]	Fréquent (9,9)	1,4
	Cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire [†]	Fréquent (9,7)	5,5
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie [†]	Très fréquent (19,4)	17,5
	Anémie [†]	Très fréquent (17,1)	9,5
	Thrombopénie [†]	Très fréquent (11,5)	6,2
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,5)	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale	Peu fréquent (0,5)	0,4
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent (36,5)	1,2
	Sensation vertigineuse	Très fréquent (13,9)	0,1
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (7,4)	2,3
Affections vasculaires	Bleus [†]	Très fréquent (30,9)	0
	Contusion	Très fréquent (20,7)	0
	Pétéchies	Fréquent (8,9)	0
	Ecchymoses	Fréquent (5,7)	0
	Hémorragie/hématome [†]	Très fréquent (16,3)	3,2
	Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent (0,9)	0,7
Affections gastro-intestinales	Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,1 %)	0,1
	Hypertension [†]	Très fréquent (11,9)	4,9
	Épistaxis	Fréquent (8,0)	0,3
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent (36,7)	2,6
	Nausées	Très fréquent (21,8)	0,8
	Constipation	Très fréquent (15,2)	0,1
	Douleurs abdominales [†]	Très fréquent (14,5)	1,2
	Vomissements	Très fréquent (14,0)	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash [†]	Très fréquent (20,3)	0,9
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques [†]	Très fréquent (31,9)	1,8
	Arthralgie	Très fréquent (24,0)	0,9
	Fatigue	Très fréquent (23,6)	2,0

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent (7,0)	0,9
Investigations[§] (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Hémoglobine diminuée [‡]	Très fréquent (47,4)	10,8
	Numération absolue des neutrophiles diminuée [‡]	Très fréquent (43,9)	24,0
	Plaquettes diminuées [‡]	Très fréquent (36,9)	9,5

*D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

†Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

‡Représente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés.

§Présenté sous forme de valeurs de grade CTCAE.

Tableau 5. Effets indésirables* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en association (N = 1 095)

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Infections et infestations								
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent (31,4)	1,8	Très fréquent (18,2)	0,3	Fréquent (8,2)	0,3	Fréquent (6,3)	0
Sinusite	Très fréquent (15,2)	0,4	Fréquent (6,4)	0	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (2,5)	0
Rhinopharyngite	Très fréquent (13,5)	0,4	Fréquent (5,4)	0	Fréquent (1,4)	0	Fréquent (1,1)	0
Infection des voies urinaires	Très fréquent (13)	0,9	Très fréquent (11,1)	1,7	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (6,0)	0,4
Pneumonie	Très fréquent (10,8)	5,4	Très fréquent (16,2)	8,8	Fréquent (3,8)	1,4	Fréquent (5,3)	3,9
Bronchite	Fréquent (9,9)	0	Fréquent (6,4)	0,3	Fréquent (2,1)	0	Fréquent (2,5)	0
Infections à herpes virus [†]	Fréquent (6,7)	1,3	Très fréquent (12,8)	1,0	Fréquent (4,8)	0	Fréquent (3,5)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent (0,4)	0,4	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,9)	0,1	Fréquent (1,3)	0,3	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Infection à Aspergillus†	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,3)	0,3	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,4)	0,4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées								
Cancer secondaire†	Très fréquent (13)	4,0	Très fréquent (17,8)	7,4	Fréquent (5,2)	1,7	Fréquent (4,2)	1,8
Cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (7,6)	0,4	Très fréquent (11,1)	2,0	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (1,8)	0,4
Cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (6,3)	3,6	Fréquent (9,8)	5,4	Fréquent (2,7)	1,7	Fréquent (2,5)	1,4
Affections du sang et du système lymphatique								
Neutropénie†	Très fréquent (31,8)	30	Très fréquent (54,9)	50,2	Très fréquent (37,1)	32,3	Très fréquent (50,4)	46,1
Thrombopénie†	Très fréquent (13,9)	9	Très fréquent (22,9)	9,8	Fréquent (5,8)	2,1	Très fréquent (12,3)	9,2
Anémie†	Très fréquent (11,7)	5,8	Très fréquent (24,2)	9,4	Fréquent (6,9)	3,8	Fréquent (4,6)	2,1
Lymphocytose	Peu fréquent (0,4)	0,4	Peu fréquent (0,7)	0	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,7)	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Syndrome de lyse tumorale	Fréquent (1,8)	1,3	Fréquent (1,3)	1,3	Peu fréquent (0,3)	0,3	Peu fréquent (0,4)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Affections du système nerveux								
Céphalées	Très fréquent (43)	0,9	Très fréquent (30,3)	1,3	Très fréquent (35,1)	1,4	Très fréquent (28,2)	0,4
Sensation vertigineuse	Très fréquent (23,8)	0	Très fréquent (14,5)	0,7	Fréquent (5,5)	0	Fréquent (6,7)	0
Affections cardiaques								
Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (3,1)	0,9	Fréquent (6,7)	4,0	Peu fréquent (0,7)	0,3	Fréquent (2,1)	0,7
Affections vasculaires								
Bleus [†]	Très fréquent (38,6)	0	Très fréquent (14,1)	0,3	Très fréquent (20,6)	0	Très fréquent (21,8)	0
Contusion	Très fréquent (27,4)	0	Très fréquent (11,1)	0	Très fréquent (14,1)	0	Très fréquent (16,2)	0
Pétéchies	Très fréquent (11,2)	0	Fréquent (2,0)	0	Fréquent (4,8)	0	Fréquent (5,3)	0
Ecchymoses	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (3,0)	0,3	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (3,9)	0
Hémorragie/hématome [†]	Très fréquent (17,5)	1,3	Très fréquent (15,5)	1,0	Fréquent (8,9)	0,7	Fréquent (8,5)	1,1
Hémorragie gastro- intestinale	Fréquent (3,6)	0,9	Peu fréquent (0,3)	0	Peu fréquent (0,7)	0,3	Fréquence indéterminée	0
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,9)	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Hypertension [†]	Très fréquent (13,5)	3,6	Très fréquent (12,5)	5,7	Fréquent (4,1)	2,7	Fréquent (3,9)	2,1

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Épistaxis	Fréquent (8,5)	0	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (1,7)	0	Fréquent (4,2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Pneumopathie inflammatoire±	-	-	Fréquent (2,4)	0,3	-	-	-	-
Affections gastro-intestinales								
Diarrhée	Très fréquent (43,9)	4,5	Très fréquent (37,4)	3,0	Très fréquent (32,6)	1,7	Très fréquent (36,3)	1,4
Nausée	Très fréquent (26,9)	0	Très fréquent (42,8)	1,3	Très fréquent (14,8)	0	Très fréquent (21,8)	0,7
Constipation	Très fréquent (20,2)	0	Très fréquent (24,6)	1,0	Fréquent (6,5)	0,3	Fréquent (8,1)	0
Vomissement	Très fréquent (19,3)	0,9	Très fréquent (25,6)	0,7	Fréquent (5,5)	0	Fréquent (6,7)	0
Douleur abdominale†	Très fréquent (14,8)	1,3	Très fréquent (12,1)	2,0	Fréquent (7,9)	1,0	Fréquent (8,1)	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Rash†	Très fréquent (30,9)	1,8	Très fréquent (39,1)	9,8	Très fréquent (12,0)	0,3	Très fréquent (16,2)	1,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Douleurs musculosquelettiques†	Très fréquent (44,8)	2,2	Très fréquent (34,3)	3,7	Très fréquent (24,1)	0,7	Très fréquent (21,8)	1,1
Arthralgie	Très fréquent (26,9)	1,3	Très fréquent (17,5)	0,7	Très fréquent (12,7)	1,0	Très fréquent (10,9)	0,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	Très fréquent (30,5)	1,8	Très fréquent (29,3)	2,7	Très fréquent (14,8)	0,3	Très fréquent (14,4)	0
Asthénie	Fréquent (7,6)	0,4	Très fréquent (10,4)	1,0	Fréquent (4,1)	0	Fréquent (3,2)	0

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Investigations[¶]								
Numération absolue des neutrophiles diminuée [§]	Très fréquent (57,4)	35	Très fréquent (76,8)	56,6	Très fréquent (78,0)	38,1	Très fréquent (81,7)	53,5
Plaquettes diminuées [§]	Très fréquent (46,2)	10,8	Très fréquent (69,4)	17,8	Très fréquent (42,6)	5,2	Très fréquent (54,9)	13,7
Hémoglobine diminuée [§]	Très fréquent (43,9)	9	Très fréquent (79,5)	10,8	Très fréquent (34,7)	6,5	Très fréquent (45,8)	3,5
Alanine aminotransférase augmenté [‡]	-	-	Fréquent (9,1)	4,4	-	-	-	-
Aspartate aminotransférase augmenté [‡]	-	-	Fréquent (8,1)	3,0	-	-	-	-

*D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

†Comprend plusieurs termes d'effets indésirables.

±Un cas d'issue fatale a été rapporté.

§Représente l'incidence des anomalies biologiques, et non des événements indésirables rapportés.

¶ Présentées sous forme de valeurs de grade CTCAE.

‡ Effet indésirable uniquement pour le bras Calquence + BR dans l'étude ECHO.

Description d'effets indésirables particuliers

Infections graves lors du traitement par Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, des infections sévères (Grade ≥ 3) ont été rapportées chez 12,4 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19). Des infections d'issue fatale sont survenues chez 3,1 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19).

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, des infections sévères (Grade ≥ 3) ont été rapportées chez 23,6 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19). Des infections d'issue fatale sont survenues chez 5,6 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19).

Arrêts de traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Sur les 1 478 patients traités par Calquence en monothérapie, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 14,6 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumonie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 5,9 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de réactivation de l'hépatite B, de sepsis et de diarrhée.

Sur les 223 patients traités par Calquence en association avec l'obinutuzumab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 10,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumonie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 6,7 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie, de diarrhée et de vomissements.

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 7,6 % des patients, et des réductions de dose de Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 5,8 % des patients. Les principaux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement comprenaient la pneumonie liée à la COVID-19 et la COVID-19, et la neutropénie était l'effet indésirable ayant entraîné une réduction de dose.

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés 13,7 % des patients, et des réductions de dose de Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 6,3 % des patients. Les principaux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement comprenaient la pneumonie liée à la COVID-19 et la COVID-19, et la neutropénie était l'effet indésirable ayant entraîné une réduction de dose.

Sur les 297 patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 42,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de COVID-19, de pneumonie liée à la COVID-19, de neutropénie et de pneumonie. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 10,1 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie et de nausées.

Sujets âgés

Sur les 1 478 patients des études cliniques sur Calquence en monothérapie, 42 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 20,6 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 223 patients des études cliniques sur Calquence en association avec l'obinutuzumab, 47 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 26 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, 28,9 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans, et 4,5 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, 24 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans, et 6,3 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence

cliniquement significative au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage en acalabrutinib et les symptômes du surdosage n'ont pas été établis. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes ou de symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01EL02.

Mécanisme d'action

L'acalabrutinib est un inhibiteur sélectif 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.

L'acalabrutinib et son métabolite actif, l'ACP-5862, forment une liaison covalente avec un résidu cystéine au niveau du site actif de la BTK, entraînant ainsi l'inactivation irréversible de la BTK avec des interactions hors cible minimales.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients atteints d'hémopathies malignes B et ayant reçu de l'acalabrutinib à raison de 100 mg deux fois par jour, une occupation médiane à l'état d'équilibre de la BTK de ≥ 95 % dans le sang périphérique a été maintenue sur 12 heures, entraînant l'inactivation de la BTK pendant l'intégralité de l'intervalle recommandé entre deux prises.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'acalabrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 46 sujets sains, de sexe masculin et féminin, dans le cadre d'une étude spécifique de l'intervalle QT randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et témoin positif. À une dose supraphérogative correspondant à 4 fois la dose maximale recommandée, Calquence n'a pas allongé l'intervalle QT/QTc dans une mesure cliniquement pertinente (soit pas de façon ≥ 10 ms) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints d'une LLC non précédemment traités

Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab

La tolérance et l'efficacité de Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab dans la LLC non précédemment traitée ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ELEVATE-TN) chez 535 patients. Les patients ont reçu l'association Calquence plus obinutuzumab, Calquence en monothérapie, ou l'association obinutuzumab plus chlorambucil. Des patients âgés de 65 ans ou plus ou entre 18 et 65 ans avec des maladies coexistantes ont été inclus dans l'étude ELEVATE-TN, et 27,9 % des patients avaient une clairance de la créatinine (ClCr) < 60 mL/min. Parmi les patients âgés de < 65 ans, 16,1 % avaient un score CIRS-G médian de 8. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 dans 3 bras afin de recevoir :

- L'association Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G) : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab a été administré à partir du Jour 1 du Cycle 2 pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 2 puis 1 000 mg ont été administrés le Jour 1 des Cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours.
- Calquence en monothérapie : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
- L'association obinutuzumab plus chlorambucil (GClb) : l'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 1 puis 1 000 mg ont été administrés le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg les Jours 1 et 15 des Cycles 1 à 6. Chaque cycle durait 28 jours.

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe occidentale *versus* Autre). Après une progression confirmée de la maladie, 45 patients randomisés dans le bras GClb sont passés à Calquence en monothérapie. Le Tableau 6 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

Tableau 6. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC non précédemment traités (étude ELEVATE-TN)

Caractéristique	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Âge, années ; médiane (min-max)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Hommes ; %	62	62	59,9
Caucasiens ; %	91,6	95	93,2
Indice de performance ECOG 0-1 ; %	94,4	92,2	94,4
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	30,5	24,4	30,7

Masse tumorale volumineuse avec ganglions ≥ 5 cm ; %	25,7	38	31,1
Catégorie cytogénétique/FISH ; %			
Délétion 17p	9,5	8,9	9
Délétion 11q	17,3	17,3	18,6
Mutation de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV non muté	57,5	66,5	65,5
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	16,2	17,3	18,1
Stade Rai ; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb évaluée par un comité de revue indépendant (*Independent Review Committee*, IRC) d'après les critères IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 28,3 mois, la SSP évaluée par un IRC montrait une réduction statistiquement significative de 90 % du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients atteints d'une LLC non précédemment traités dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité d'après les évaluations du CRI chez les patients atteints d'une LLC (étude ELEVATE-TN)

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Survie sans progression*			
Nombre d'événements (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PM, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Événements de décès (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	NA (34,2 ; NA)	22,6 (20,2 ; 27,6)
HR [†] (IC 95 %)	0,10 (0,06 ; 0,17)	0,20 (0,13 ; 0,30)	-
Valeur de p	<0,0001	<0,0001	-
Estimation à 24 mois, % (IC 95 %)	92,7 (87,4 ; 95,8)	87,3 (80,9 ; 91,7)	46,7 (38,5 ; 54,6)
Survie globale^a			
Événements de décès (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (IC 95 %) [†]	0,47 (0 21 ; 1,06)	0,60 (0 28 ; 1,27)	-
Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)			
TRG, n (%) (IC 95 %)	168 (93,9) (89,3 ; 96,5)	153 (85,5) (79,6 ; 89,9)	139 (78,5) (71,9 ; 83,9)
Valeur de p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle.

*D'après l'évaluation de l'IRC

†D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras.

Les résultats de SSP pour Calquence avec ou sans obinutuzumab étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 ou IGHV non muté), les HR pour la SSP de Calquence avec ou sans obinutuzumab *versus* l'association obinutuzumab plus chlorambucil étaient de 0,08 (IC 95 % [0,04 ; 0,15]) et 0,13 (IC 95 % [0,08 ; 0,21]), respectivement.

Tableau 8. Analyse en sous-groupes de la SSP (étude ELEVATE-TN)

	Calquence en monothérapie			Calquence+G		
	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %
Tous les patients	179	0,20	(0,13 ; 0,30)	179	0,10	(0,06 ; 0,17)
Del 17p						
Oui	19	0,20	(0,06 ; 0,64)	21	0,13	(0,04 ; 0,46)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,31)	158	0,09	(0,05 ; 0,17)
Mutation de TP53						
Oui	19	0,15	(0,05 ; 0,46)	21	0,04	(0,01 ; 0,22)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,32)	158	0,11	(0,06 ; 0,20)
Del 17p et/ou mutation de TP53						
Oui	23	0,23	(0,09 ; 0,61)	25	0,10	(0,03 ; 0,34)
Non	156	0,19	(0,11 ; 0,31)	154	0,10	(0,05 ; 0,18)
Mutation d'IGHV						
Muté	58	0,69	(0,31 ; 1,56)	74	0,15	(0,04 ; 0,52)
Non muté	119	0,11	(0,07 ; 0,19)	103	0,08	(0,04 ; 0,16)
Del 11q						
Oui	31	0,07	(0,02 ; 0,22)	31	0,09	(0,03 ; 0,26)
Non	148	0,26	(0,16 ; 0,41)	148	0,10	(0,05 ; 0,20)
Caryotype complexe						
Oui	31	0,10	(0,03 ; 0,33)	29	0,09	(0,03 ; 0,29)
Non	117	0,27	(0,16 ; 0,46)	126	0,11	(0,05 ; 0,21)

En ce qui concerne les données à long terme, le suivi médian était de 58,2 mois pour le bras Calquence+G, 58,1 mois pour le bras Calquence et 58,2 mois pour le bras GClb. La médiane de la SSP évaluée par l'investigateur pour Calquence+G et Calquence en monothérapie n'a pas été atteinte ; et était de 27,8 mois dans le bras GClb. A la date d'extraction de la base la plus récente, un total de 72 patients (40,7 %) initialement randomisés dans le groupe GClb sont passés dans le bras Calquence en monothérapie. La

médiane de la survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes avec un total de 76 décès : 18 (10,1 %) dans le bras Calquence+G, 30 (16,8 %) dans le bras Calquence en monothérapie, et 28 (15,8 %) dans le bras GClb.

Tableau 9. Résultats d'efficacité par évaluation INV chez les patients atteints de LLC (ELEVATE-TN)

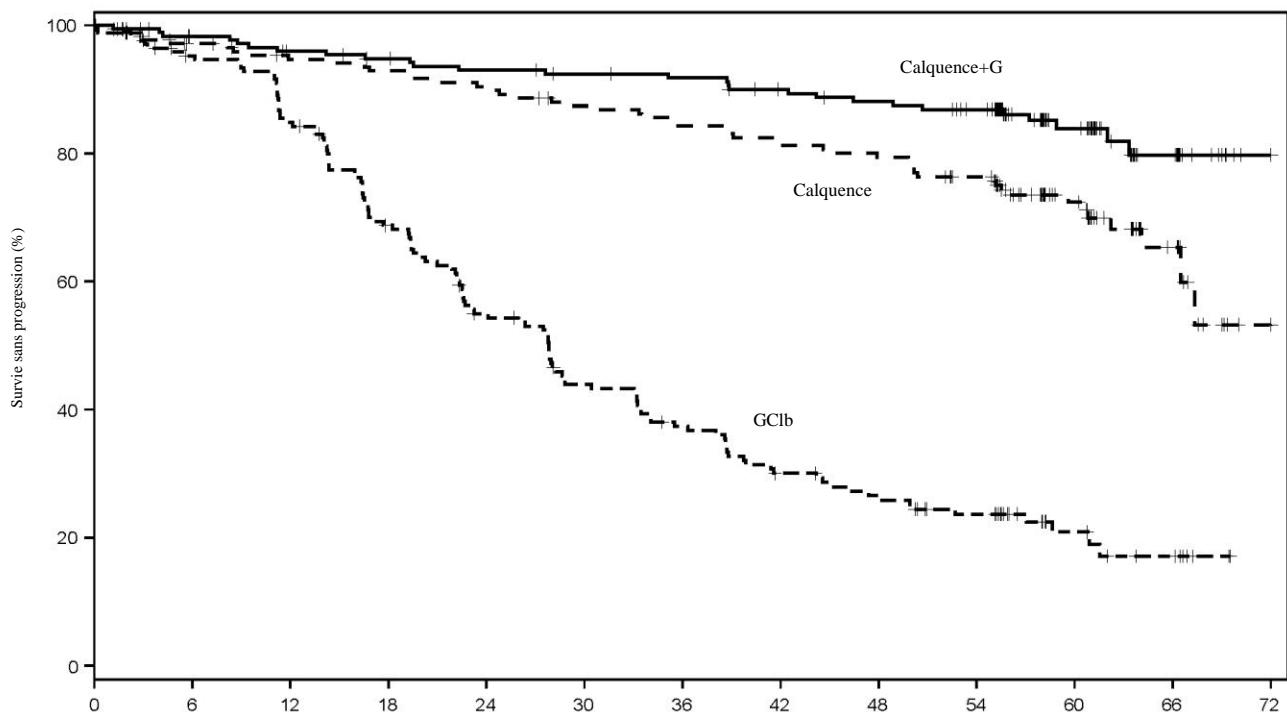
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence en monothérapie N=179	Obinutuzumab plus Chlorambucil N=177
Survie sans progression			
Nombre d'événements (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PM, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Événements de décès (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Médiane (IC 95 %), mois *	NA	NA (66,5 ; NA)	27,8 (22,6 ; 33,2)
HR [†] (IC 95 %)	0,11 (0,07 ; 0,16)	0,21 (0,15 ; 0,30)	-
Survie globale			
Événements de décès (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC 95%) [†]	0,55 (0,30 ; 0,99)	0,98 (0,58 ; 1,64)	-

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte

* Intervalle de confiance à 95 % basé sur l'estimation Kaplan-Meier.

† Estimation basée sur le modèle stratifié Cox-Proportionnel-Hazards pour le rapport des risques (IC à 95%) stratifié par le statut de la délétion 17p (oui vs non).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par INV chez les patients atteints de LLC (ELEVATE-TN) (population ITT)



Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GC1b	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Patients atteints de LLC non précédemment traités – Traitement à durée fixe

Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

La tolérance et l'efficacité de Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab, dans la LLC non précédemment traitée ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique et ouverte (AMPLIFY) menée auprès de 867 patients. Les patients ont reçu Calquence plus vénétoclax, Calquence plus vénétoclax et obinutuzumab, ou une immuno-chimiothérapie au choix de l'investigateur, soit FCR (fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab) ou BR (bendamustine plus rituximab). L'étude AMPLIFY incluait des patients non précédemment traités pour une LLC sans del(17p) ou mutation TP53, âgés de 18 ans et plus. L'essai autorisait les patients à recevoir des antithrombotiques, à l'exception de la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 dans 3 bras pour recevoir :

- Calquence plus vénétoclax (AV) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 pendant un total de 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le Jour 1 du Cycle 3, les patients ont commencé le schéma de titration de la dose de vénétoclax sur 5 semaines, commençant par 20 mg et augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Le vénétoclax a été administré pendant un total de 12 cycles. Chaque cycle était de 28 jours.

- Calquence plus vénétoclax plus obinutuzumab (AVO) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 pendant un total de 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le Jour 1 du Cycle 3, les patients ont commencé le schéma de titration de la dose de vénétoclax sur 5 semaines, en commençant par 20 mg et en augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Le vénétoclax a été administré pendant un total de 12 cycles. L'obinutuzumab 1 000 mg a été administré le Jour 1 ou les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg les Jours 1 ou 2), 8 et 15 du Cycle 2, suivi de 1 000 mg le Jour 1 des Cycles 3 à 7. Chaque cycle était de 28 jours.
- Immuno-chimiothérapie au choix de l'investigateur (FCR/BR) :
 - Fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab (FCR) : La fludarabine (25 mg/m²) et le cyclophosphamide (250 mg/m²) ont été administrés les Jours 1 à 3, jusqu'à un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à la dose de 375 mg/m² le Jour 1 du Cycle 1 et de 500 mg/m² le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Chaque cycle était d'une durée de 28 jours.
 - Bendamustine plus rituximab (BR) : La bendamustine 90 mg/m² a été administrée les Jours 1 et 2, jusqu'à un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à une dose de 375 mg/m² le Jour 1 du Cycle 1 et de 500 mg/m² le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Chaque cycle durait 28 jours.

Les patients ont été stratifiés selon l'âge (> 65 ans ou ≤ 65 ans), le statut mutationnel de l'IGHV (muté ou non muté), le stade Rai (risque élevé [≥ 3] ou non élevé) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe occidentale ou autre). Le Tableau 10 résume les données démographiques à l'inclusion et les caractéristiques de la maladie de la population étudiée.

Tableau 10. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée (étude AMPLIFY)

Caractéristique	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR N = 290
Âge, années ; médiane (intervalle)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Hommes ; %	61,2	69,2	63,1
Caucasiens ; %	91,1	86,7	86,9
Indice de performance ECOG 0-1 ; %	90,0	95,1	90,3
Temps median écoulé depuis le diagnostic jusqu'à la randomisation (mois)	28,5	26,1	29,6
Masse tumorale volumineuse avec ganglions ≥ 5 cm ; %	38,8	35,0	42,8
Catégorie cytogénétique/FISH ; %			
Délétion 11q	17,5	19,6	15,9
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	15,5	16,1	14,5
IGHV non mute ; %	57,4	59,1	59,3
Stade Rai ; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par le CRI pour le groupe AV versus le groupe immuno-chimiothérapie choisi par l'investigateur (FCR/BR), selon les critères de l'IWCLL 2018. Les critères d'efficacité supplémentaires étaient la SSP évaluée par le CRI pour le groupe AVO versus le

groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR), ainsi que la SG dans le groupe AV versus le groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR) et dans le groupe AVO versus le groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP-CRI est illustrée à la Figure 2.

Tableau 11. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC non précédemment traités (étude AMPLIFY)

	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR^a N = 290
Survie sans progression[*]			
Nombre d'événements (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
MP, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Événement de décès (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Médiane (IC 95 %), mois	NC (51,1 ; NC)	NC (NC ; NC)	47,6 (43,3 ; NC)
HR [†] (IC 95 %)	0,65 (0,49 ; 0,87)	0,42 (0,30 ; 0,59)	-
Valeur de p	0,0038	<0,0001	-
Survie globale^b			
Événement de décès (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (IC 95 %)	0,42 (0,25 ; 0,70) ^c	0,75 (0,48 ; 1,16)	-

NC= Non calculable ; IC = Intervalle de confiance ; MP = Maladie progressive.

^{*}Selon l'évaluation du CRI.

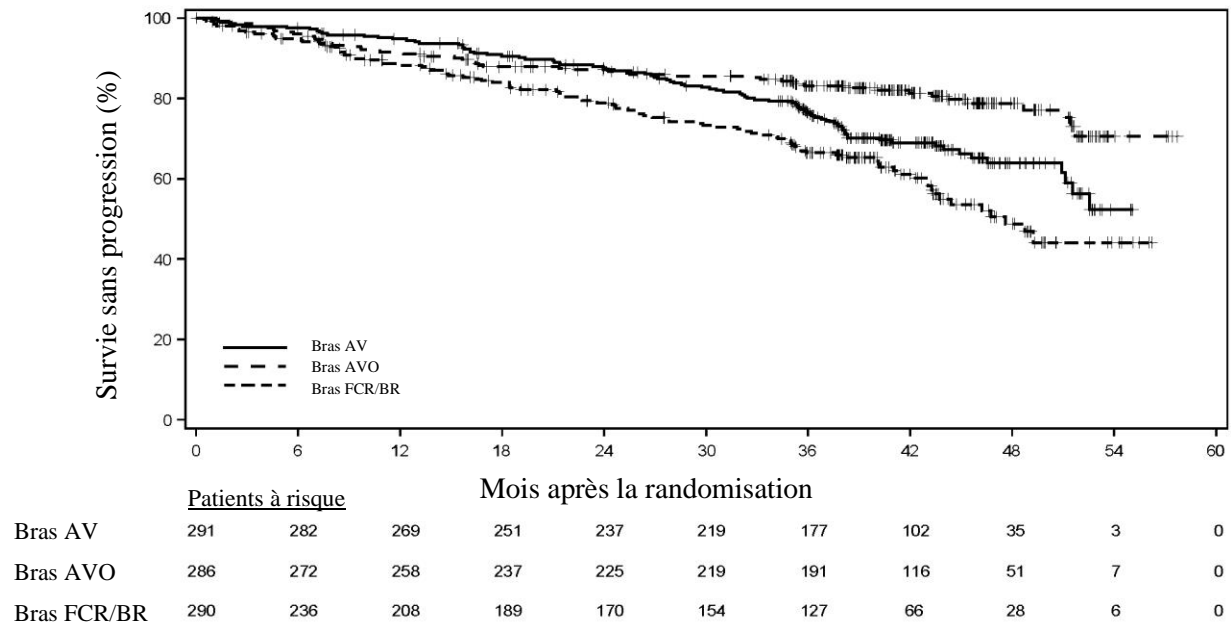
[†]Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

^aSelon le choix de l'investigateur, 143 patients devaient recevoir une FCR et 147 patients devaient recevoir une BR.

^bDonnées de survie globale après 6 mois de suivi supplémentaires issues de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression.

^cLa valeur p n'est pas significative après ajustement pour la multiplicité.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évalué par le CRI chez les patients atteints de LLC (étude AMPLIFY) (Population ITT)



Patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur

La tolérance et l'efficacité de Calquence dans la LLC en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ASCEND) chez 310 patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, hors inhibiteurs de BCL-2 ou inhibiteurs du récepteur des cellules B. Les patients ont reçu soit Calquence en monothérapie soit, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 afin de recevoir :

- Calquence à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, ou
- Au choix de l'investigateur :
 - Idélalisib à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec le rituximab 375 mg/m² en IV le Jour 1 du premier cycle, puis 500 mg/m² en IV toutes les 2 semaines pour 4 doses, puis toutes les 4 semaines pour 3 doses pour un total de 8 perfusions
 - La bendamustine à raison de 70 mg/m² (Jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours) en association avec le rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) le Jour 1 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et le nombre de traitements antérieurs (1 à 3 *versus* ≥ 4). Après une progression confirmée de la maladie, 35 patients randomisés ayant reçus, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab sont

passés à Calquence. Le Tableau 12 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

Tableau 12. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)

Caractéristique	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idéalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Âge, années ; médiane (min-max)	68 (32-89)	67 (34-90)
Hommes ; %	69,7	64,5
Caucasiens ; %	93,5	91,0
Indice de performance ECOG ; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	85,3	79,0
Masse tumorale volumineuse avec ganglions \geq 5 cm ; %	49,0	48,4
Nombre médian de traitements antérieurs pour la LLC (min-max)	1 (1-8)	2 (1-10)
Nombre de traitements antérieurs pour la LLC ; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Catégorie cytogénétique/FISH ; %		
Délétion 17p	18,1	13,5
Délétion 11q	25,2	28,4
Mutation de TP53	25,2	21,9
IGHV non muté	76,1	80,6
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	32,3	29,7
Stade Rai ; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par un CRI d'après les critères IWCLL 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 16,1 mois, la SSP indiquait une réduction statistiquement significative de 69 % du risque de décès ou de progression pour les patients du bras Calquence. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 13. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée sur la Figure 3.

Tableau 13. Résultats d'efficacité d'après les évaluations du CRI chez les patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)

	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PM, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Événements de décès (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,5 (14,0 ; 17,1)
HR [†] (IC 95 %)	0,31 (0,20 ; 0,49)	
Valeur de p	< 0,0001	
Estimation à 15 mois, % (IC 95 %)	82,6 (75,0 ; 88,1)	54,9 (45,4 ; 63,5)
Survie globale^a		
Événements de décès (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (IC 95 %) [†]	0,84 (0,42 ; 1,66)	-
Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)**		
TRG, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(IC 95 %)	(74,4 ; 86,6)	(68,1 ; 81,6)
Valeur de p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durée de la réponse (DR)		
Médiane (IC 95 %), mois	NA	13,6 (11,9 ; NA)

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle ; PM = progression de la maladie

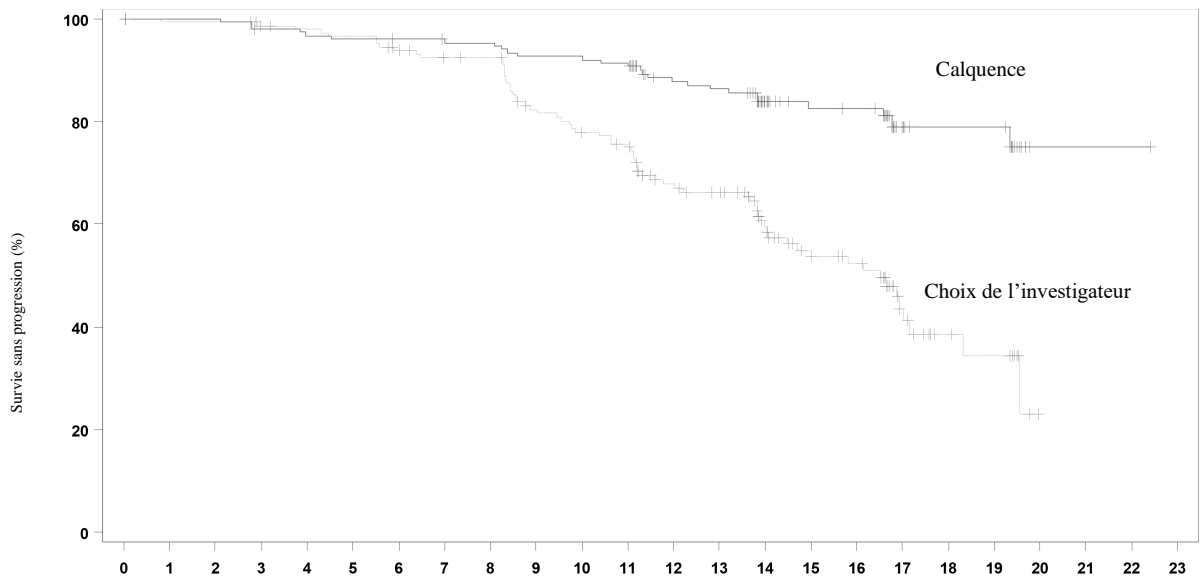
*D'après l'évaluation de l'IRC

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P < 0,6089 pour la SG.

**La RCi et la RPn ont des valeurs de 0.

[†]D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un CRI chez les patients atteints d'une LLC (Population ITT) (étude ASCEND)



Temps écoulé depuis la randomisation (mois)

Nombre de patients à risque																								
Mois	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Choix de l'investigateur	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Les résultats de SSP pour Calquence étaient cohérents dans les différents sous-groupes, y compris ceux à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 et IGHV non muté), le HR pour la SSP était de 0,27 (IC 95 % [0,17 ; 0,44]).

Tableau 14. Analyse en sous-groupes de la SSP évaluée par le CRI (Etude ASCEND)

	Calquence en monothérapie		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Tous les patients	155	0,30	(0,19 ; 0,48)
Del 17P			
Oui	28	0,21	(0,07 ; 0,68) (0,21 ; 0,54)
Non	127	0,33	
Mutation de TP53			
Oui	39	0,24	(0,11 ; 0,56) (0,20 ; 0,57)
Non	113	0,33	
Del 17P ou mutation de TP53			
Oui	45	0,21	(0,09 ; 0,48) (0,21 ; 0,61)
Non	108	0,36	
Mutation d'IGHV			
Muté	33	0,32	(0,11 ; 0,94) (0,19 ; 0,52)
Non muté	118	0,32	
Del 11q			
Oui	39	0,28	(0,11 ; 0,70) (0,19 ; 0,53)
Non	116	0,31	

	Calquence en monothérapie		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Caryotype complexe			
Oui	50	0,32	(0,16 ; 0,63) (0,12 ; 0,44)
Non	97	0,23	

Lors de l'analyse finale, avec un suivi médian de 46,5 mois pour Calquence et de 45,3 mois pour le traitement par IR/BR, une réduction de 72 % du risque de progression de la maladie ou de décès évalués par l'investigateur a été observée chez les patients dans le bras Calquence. La SSP médiane évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte pour Calquence et était de 16,8 mois pour l'IR/BR. Les résultats d'efficacité par évaluation des investigateurs (INV) sont présentés dans le Tableau 15. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par l'INV est présentée dans la Figure 4.

Tableau 15. Résultats d'efficacité à l'analyse finale selon les évaluations de l'INV chez les patients atteints de LLC (ASCEND)

	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Survie sans progression*		
Nombre d'événements (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PM, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Événements de décès (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,8 (14,1 ; 22,5)
HR [†] (IC 95 %)	0,28 (0,20 ; 0,38)	
Survie globale ^a		
Événements de décès (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
HR (IC 95 %) [†]	0,69 (0,46 ; 1,04)	-

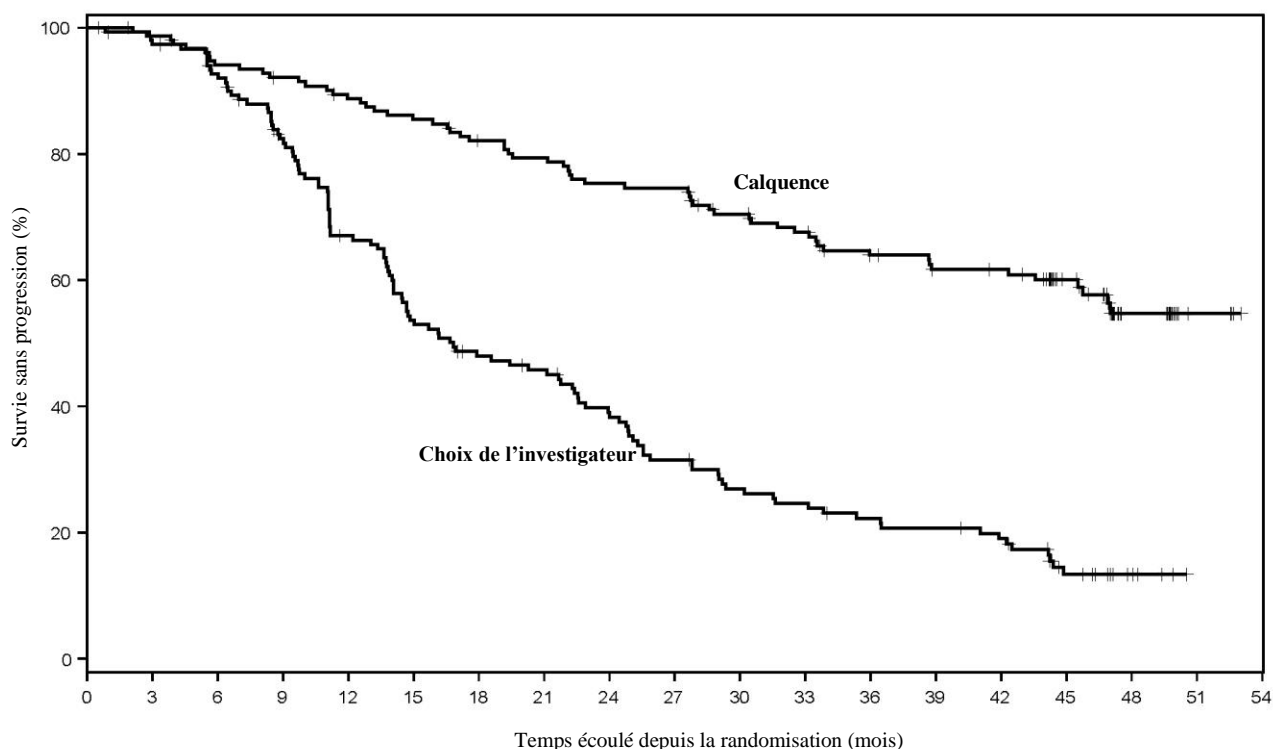
IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; PM = progression de la maladie

*D'après l'évaluation de l'INV.

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P=0,0783 pour la SG.

[†]D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un INV lors de l'analyse finale chez les patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)



Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
Choix de l'investigateur	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Les résultats de SSP évalués par les investigateurs lors de l'analyse finale pour Calquence étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque et étaient cohérents avec l'analyse principale.

Patients atteints d'un LCM non précédemment traités

La tolérance et l'efficacité de Calquence chez les patients atteints d'un LCM non précédemment traités ont été évaluées dans ECHO, une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique. L'étude ECHO a inclus 598 patients âgés de 65 ans et plus atteints d'un LCM confirmé non précédemment traités.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans 2 bras pour recevoir :

- Bras Calquence plus bendamustine et rituximab (Calquence + BR) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du jour 1 du Cycle 1, en continu. La bendamustine, 90 mg/m², a été administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes les jours 1 et 2 de chacun des six cycles de 28 jours ; et le rituximab, 375 mg/m², a été administré par voie intraveineuse le jour 1 de chacun des six cycles de 28 jours. Calquence + BR a été administré pendant un maximum de 6 cycles de traitement (traitement d'induction).
- Bras placebo plus bendamustine et rituximab (Placebo + BR) : Le placebo a été administré deux fois par jour à partir du jour 1 du Cycle 1, en continu. La bendamustine, 90 mg/m², a été administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes les jours 1 et 2 de chacun des six cycles de 28 jours ; et le rituximab, 375 mg/m², a été administré par voie intraveineuse le jour 1 de chacun

des six cycles de 28 jours. Le placebo + BR a été administré pendant un maximum de 6 cycles de traitement (traitement d'induction).

Calquence ou le placebo a été administré en continu jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Après le traitement d'induction, les patients qui ont obtenu une réponse (RP ou RC) ont reçu une dose d'entretien de rituximab de 375 mg/m² le jour 1 de chaque cycle, pour un maximum de 12 doses supplémentaires jusqu'au Cycle 30. Les patients randomisés dans le bras placebo + BR, dont la maladie progressive était confirmée, étaient éligibles pour passer à une monothérapie par Calquence à la dose de 100 mg deux fois par jour jusqu'à leur deuxième progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La randomisation des patients a été stratifiée en fonction de la région géographique (Amérique du Nord versus Europe occidentale versus Autres) et du score MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) simplifié (0-3 versus 4-5 versus 6-11).

L'âge médian était de 71 ans (65-86), 70,7 % étaient des hommes, 78,3 % étaient caucasiens, 93,1 % avaient un statut de performance ECOG de 0-1. Le score MIPI simplifié était faible (0-3) chez 33,1 % des patients, intermédiaire (4-5) chez 42,8 % et élevé (6-11) chez 24,1 % des patients. Au total, 37,7 % des patients avaient une tumeur de taille ≥ 5 cm et 86 % étaient au stade IV d'Ann Arbor. Des variantes agressives de LCM telles que les formes blastoïdes et pléomorphes ont été observées chez 7,7 % et 5,5 % des patients respectivement. Au total, 47,8 % des patients présentaient un score de Ki-67 ≥ 30 %. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires pour les deux bras.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon la classification de Lugano de 2014 pour le lymphome non hodgkinien (LNH) chez les sujets atteints d'un LCM non précédemment traités. De plus, le taux de réponse global (TRG) a également été évalué par un CRI.

La SSP évaluée par le CRI a été évaluée après un suivi médian de 49,8 mois.

Avec 6 mois de suivi supplémentaires par rapport à l'analyse primaire de la SSP, et un suivi médian de 63,0 mois, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Au total, 218 décès ont été enregistrés : 105 (35,1 %) dans le bras Calquence + BR et 113 (37,8 %) dans le bras placebo + BR. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 16. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont présentées dans la Figure 5.

Tableau 16. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LCM non précédemment traités dans l'étude ECHO

	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
SSP évaluée par le CRI		
Médiane (IC 95 %)	66,4 (55,1 ; NE)	49,6 (36,0 ; 64,1)
HR (IC 95 %) (stratifié)*	0,73 (0,57 ; 0,94)	
Valeur de p [‡]	0,0160	
TRG évalué par le CRI		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC 95%	87,3 ; 93,8	83,9 ; 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)

Valeur de p	0,2196	-
-------------	--------	---

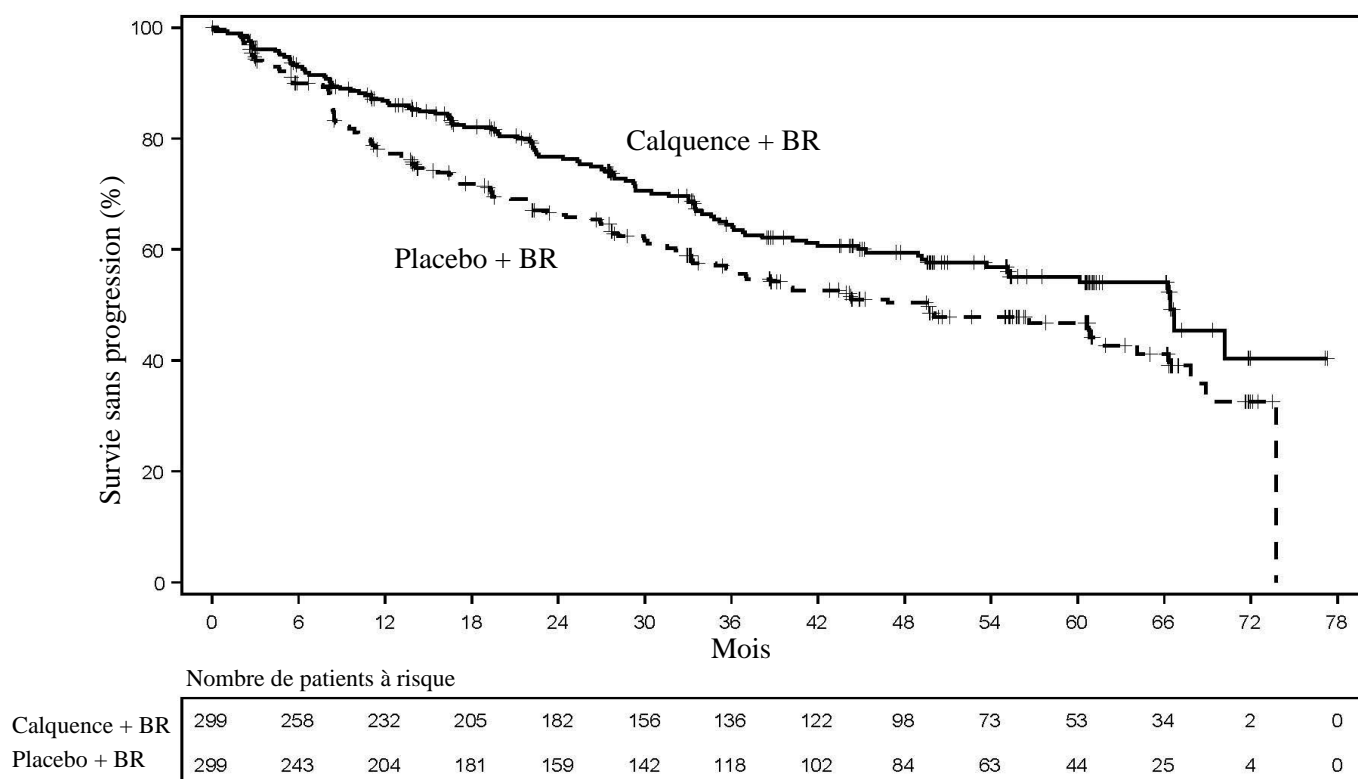
HR = hazard ratio, RC = réponse complète, PR = réponse partielle, NE = non évaluable

*Stratifié par facteurs de stratification de randomisation : régions géographiques (Amérique du Nord, Europe occidentale, Autres) et score MIPI simplifié (risque faible [0 à 3], risque intermédiaire [4 à 5], risque élevé [6 à 11]) tel que collecté via IXRS.

Estimation basée sur le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié pour le rapport de risque (IC 95 %).

‡ Estimation basée sur un test de log-rank stratifié pour la valeur de p.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le CRI chez les patients atteints de LCM non précédemment traités (étude ECHO)



Patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur

La sécurité et l'efficacité de CALQUENCE dans le LCM ont été évaluées dans une étude de phase 2 ouverte, multicentrique, mono-bras (ACE-LY-004) portant sur 124 patients précédemment traités. Tous les patients ont reçu CALQUENCE 100 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'essai n'a pas inclus de patients ayant reçu un traitement antérieur avec des inhibiteurs de BTK ou de BCL-2. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) évalué par l'investigateur selon la classification de Lugano pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH). La durée de réponse (DR) était une mesure de résultat supplémentaire. Les résultats d'efficacité à l'analyse finale (54 mois) sont présentés dans le Tableau 17.

Lors de l'analyse finale, l'âge médian était de 68 ans (entre 42 et 90 ans), 79,8 % étaient des hommes et 74,2 % étaient caucasiens. A l'inclusion, 92,8 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 46,3 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (entre 1 et 5), dont 17,7 % avec une greffe de cellules souches antérieure. Les schémas thérapeutiques antérieurs les plus courants étaient à base de CHOP (51,6 %) et d'ARA-C

(33,9 %). A l'inclusion, 37,1 % des patients avaient au moins une tumeur avec un diamètre maximal ≥ 5 cm, 72,6 % présentaient une atteinte extraganglionnaire, dont 50,8 % avec une atteinte de la moelle osseuse. Le score MIPI simplifié (qui inclut l'âge, le score ECOG et la lactate déshydrogénase et le nombre de globules blancs de base) était intermédiaire chez 43,5 % et élevé chez 16,9 % des patients.

Tableau 17. TRG et DR chez les patients atteints de LCM à l'analyse finale à 54 mois (étude ACE-LY-004)

	Évaluation de l'investigateur à 54 mois N = 124 n (%) (IC 95 %*)
Taux de réponse global (TRG)	
Taux de réponse global	101 (81,5 %) (73,5 ; 87,9)
Réponse complète	59 (47,6 %) (38,5 ; 56,7)
Réponse partielle	42 (33,9 %) (25,6 ; 42,9)
Non évaluable [†]	3 (2,4 %) (0,5 ; 6,9)
Durée de réponse (DR)	
Médiane (mois)	28,6 (17,5 ; 39,1)
IC = intervalle de confiance *Intervalle de confiance binomial exact à 95 %. [†] Comprend les sujets sans aucune évaluation adéquate de la maladie après l'inclusion.	

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Calquence dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hémopathies malignes B. La PK de l'acalabrutinib est proportionnelle à la dose, et l'acalabrutinib ainsi que l'ACP-5862 présentent une PK presque linéaire sur un intervalle de doses de 75 à 250 mg. La modélisation PK de population suggère que la PK de l'acalabrutinib et de l'ACP-5862 est similaire chez les patients atteints de différentes hémopathies malignes B. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'hémopathies malignes B (y compris LLC), les moyennes géométriques de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps quotidienne (ASC_{24h}) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre pour l'acalabrutinib étaient de 1 679 ng•h/mL et 438 ng/mL, respectivement, et pour l'ACP-5862, ces valeurs étaient de 4 166 ng•h/mL et 446 ng/mL, respectivement.

Absorption

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{\max}) était de 0,5-1,5 heure pour l'acalabrutinib, et de 1,0 heure pour l'ACP-5862. La biodisponibilité absolue de Calquence était de 25 %.

Effet de la nourriture sur l'acalabrutinib

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 75 mg d'acalabrutinib avec un repas riche en lipides et en calories (environ 918 calories, 59 grammes de glucides, 59 grammes de lipides et 39 grammes de protéines) n'a pas affecté l'ASC moyenne par rapport à l'administration à jeun. La C_{\max} résultante a diminué de 69 % et le T_{\max} a été allongé de 1 à 2 heures.

Distribution

La liaison réversible aux protéines plasmatiques humaines était de 99,4 % pour l'acalabrutinib et de 98,8 % pour l'ACP-5862. *In vitro*, le ratio moyen sang/plasma était de 0,8 pour l'acalabrutinib et de 0,7 pour l'ACP-5862. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ee}) était d'environ 34 L pour l'acalabrutinib.

Biotransformation/métabolisme

In vitro, l'acalabrutinib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A, et dans une moindre mesure par conjugaison au glutathion et hydrolyse de la fonction amide. L'ACP-5862 est le principal métabolite mis en évidence dans le plasma, celui-ci ayant ensuite été principalement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A, et la moyenne géométrique de son exposition (ASC) était de 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'acalabrutinib. L'ACP-5862 est environ 50 % moins puissant que l'acalabrutinib en termes d'inhibition de la BTK.

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

Les études *in vitro* indiquent que l'ACP-5862 n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4/5, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

Interactions avec les protéines de transport

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib et l'ACP-5862 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP. La co-administration avec des inhibiteurs de la BCRP est cependant peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. La co-administration avec un inhibiteur de l'OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicine en dose unique) a multiplié la C_{\max} et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement par 1,2 et 1,4 ($N = 24$, sujets sains), ce qui n'est pas cliniquement pertinent.

L'acalabrutinib et l'ACP-5862 n'inhibent pas la P-gp, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et la MATE2-K aux concentrations cliniquement pertinentes. L'acalabrutinib peut inhiber la BCRP intestinale, tandis que l'ACP-5862 peut inhiber la MATE1 aux concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5). L'acalabrutinib n'inhibe pas la MATE1, tandis que l'ACP-5862 n'inhibe pas la BCRP aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Après une dose unique par voie orale de 100 mg d'acalabrutinib, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'acalabrutinib était de 1 à 2 heures. La $t_{1/2}$ du métabolite actif, l'ACP-5862, était d'environ 7 heures.

La clairance orale apparente (CL/F) moyenne était de 134 L/h pour l'acalabrutinib et de 22 L/h pour l'ACP-5862 chez les patients atteints d'hémopathies malignes B.

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'acalabrutinib radiomarqué au [^{14}C] chez des sujets sains, 84 % de la dose a été retrouvée dans les fèces et 12 % dans les urines, moins de 2 % de la dose ayant été excrétée sous forme inchangée.

Populations particulières

D'après une analyse PK de population, l'âge (> 18 ans), le sexe, l'origine ethnique (Caucasiens, Afro-Américains) et le poids corporel n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la PK de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec Calquence chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale de l'acalabrutinib est minime. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la PK chez 408 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m² d'après l'équation MDRD), 109 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) *versus* 192 sujets présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m²). La pharmacocinétique de l'acalabrutinib n'a pas été caractérisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 29 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Les patients présentant des taux de créatinine correspondant à plus de 2,5 fois la LSN de l'établissement n'ont pas été inclus dans les études cliniques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'acalabrutinib est métabolisé dans le foie. Dans des études spécifiques de l'insuffisance hépatique (IH), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale (N = 6), l'exposition (ASC) à l'acalabrutinib a été multipliée par 1,9 ; 1,5 et 5,3 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 6) (Child-Pugh A), modérée (N = 6) (Child-Pugh B) et sévère (N = 8) (Child-Pugh C), respectivement. Les sujets du groupe IH modérée n'ont cependant pas été significativement affectés au niveau des marqueurs de la capacité d'élimination des médicaments, donc l'effet de l'insuffisance hépatique modérée a probablement été sous-estimé dans cette étude. D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 79) ou modérée (N = 6) (bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN avec ou sans élévation d'ASAT) et les sujets présentant une fonction hépatique normale (N = 613) (taux de bilirubine totale et d'ASAT inférieurs à la LSN) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'acalabrutinib.

Génotoxicité/mutagénicité/phototoxicité

L'acalabrutinib s'est révélé non mutagène dans un test de mutation réverse sur bactéries, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et un test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse chez la souris.

Sur la base de tests de phototoxicité utilisant la lignée cellulaire 3T3 *in vitro*, l'acalabrutinib est considéré comme présentant un faible risque de phototoxicité chez l'homme.

Toxicité en administration répétée

Chez le rat, des anomalies microscopiques d'intensité minime à légère ont été observées au niveau du pancréas (hémorragie/pigment/inflammation/fibrose au niveau des îlots) à tous les niveaux de dose. Des anomalies non indésirables d'intensité minime à légère ont été observées au niveau des reins (basophilie tubulaire, régénération tubulaire et inflammation) dans des études d'une durée allant jusqu'à 6 mois, avec une dose sans effet toxique observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 30 mg/kg/jour chez le rat. Les expositions moyennes (ASC) à la NOAEL chez les rats mâles et femelles correspondent respectivement à 0,6 et 1 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. La plus faible dose entraînant un effet toxique observable (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) à laquelle des anomalies rénales (dégénérescence tubulaire modérée) et hépatiques (nécrose hépatocytaire individuelle) réversibles ont été observées dans l'étude de toxicité chronique conduite chez le rat était de 100 mg/kg/jour et a donné une marge d'exposition correspondant à 4,2 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans des études d'une durée de 9 mois conduites chez le chien, la NOAEL était de 10 mg/kg/jour, soit une exposition correspondant à 3 fois l'ASC clinique à la dose recommandée. Une dégénérescence tubulaire rénale minime, de légères diminutions du poids splénique et des diminutions transitoires minimales à légères de la masse érythrocytaire ainsi que des augmentations des taux d'ALAT et de PAL ont été observées à 30 mg/kg/jour (9 fois l'ASC clinique) chez le chien. Des toxicités cardiaques chez le rat (hémorragie, inflammation et nécrose au niveau du myocarde) et chez le chien (inflammation périvasculaire/vasculaire) ont été observées uniquement chez les animaux morts pendant les études à des doses supérieures à la dose maximale tolérée (*maximum tolerated dose*, MTD). Les expositions chez les rats et les chiens présentant des anomalies cardiaques correspondaient respectivement à au moins 6,8 fois et 25 fois l'ASC clinique. La réversibilité des anomalies cardiaques n'a pas pu être évaluée car ces anomalies ont uniquement été observées aux doses supérieures à la MTD.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles ou femelles à des expositions correspondant à 10 ou 9 fois l'ASC clinique à la dose recommandée, respectivement.

Aucun effet n'a été observé sur le développement embryo-fœtal et la survie chez les rates gravides à des expositions correspondant à environ 9 fois l'ASC observée chez les patients à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans deux études de la reproduction conduite chez le rat, une dystocie (mise bas prolongée/difficile) a été observée à des expositions correspondant à > 2,3 fois l'exposition clinique à 100 mg deux fois par jour. La présence de l'acalabrutinib et de son métabolite actif a été confirmée dans le

plasma fœtal des rats. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes.

Dans une étude embryo-fœtale conduite chez des lapines gravides, une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification ont été observés aux niveaux d'exposition ayant produit une toxicité maternelle, correspondant à 2,4 fois l'ASC chez l'être humain à la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Amidon de maïs partiellement prégélatinisé
Stéarate de magnésium (E470b)
Carboxyméthylamidon sodique

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Carmin d'indigo (E132)

Encre d'impression

Gomme-laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium, avec symboles du soleil/de la lune, contenant 6 ou 8 gélules. Boîtes de 56 ou 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1479/001
EU/1/20/1479/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 Novembre 2020
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Calquence 100 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'acalabrutinib (sous forme de maléate d'acalabrutinib).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé orange, d'une taille de 7,5 x 13 mm, ovale, biconvexe, portant l'inscription « ACA 100 » sur une face et lisse sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Calquence, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Calquence en association avec le vénétoclax avec ou sans obinutuzumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Calquence, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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).

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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ce médicament doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

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).

L'intervalle entre deux prises de Calquence est d'environ 12 heures.

Pour les schémas posologiques d'association, se référer aux informations de prescription de chacun des médicaments pour connaître leurs posologies (pour plus de détails sur les schémas posologiques d'association, voir rubrique 5.1).

Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab

Le traitement par Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

Le traitement par Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab, doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'une toxicité inacceptable ou l'achèvement de 14 cycles de traitement (chaque cycle dure 28 jours).

Calquence doit être administré le Jour 1 du Cycle 1 pour un total de 14 cycles. Le vénétoclax doit être administré le Jour 1 du Cycle 3 pour un total de 12 cycles, en commençant par 20 mg et en augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg.

Si Calquence est administré en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, l'obinutuzumab doit être administré à 100 mg le Jour 1 du Cycle 2, suivi de 900 mg qui peuvent être administrés le Jour 1 ou 2. Administrer l'obinutuzumab à 1 000 mg les jours 8 et 15 du Cycle 2, suivi de 1 000 mg le Jour 1 des Cycles 3 à 7. L'obinutuzumab est administré pendant un total de 6 cycles.

Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Calquence doit être administré le Jour 1 du Cycle 1 (chaque cycle dure 28 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. La bendamustine doit être administrée à 90 mg/m² les Jours 1 et 2 de chaque cycle pour un total de 6 cycles. Le rituximab doit être administré à 375 mg/m² le Jour 1 de chaque cycle pour un total de 6 cycles. Les patients obtenant une réponse (réponse partielle [RP] ou réponse complète [RC]) après les 6 premiers cycles peuvent recevoir du rituximab en entretien à 375 mg/m² le Jour 1 de chaque cycle sur deux pour un maximum de 12 doses supplémentaires, à partir du Cycle 8 jusqu'au Cycle 30.

Ajustements posologiques

Effets indésirables

Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade ≥ 3 survenus lors de la prise de Calquence chez les patients recevant Calquence en monothérapie et Calquence en association avec l'obinutuzumab, sont présentées dans le Tableau 1.

Les modifications posologiques recommandées suite à des effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez les patients recevant Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 1. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables*

Effet indésirable	Survenue de l'effet indésirable	Modification posologique
-------------------	---------------------------------	--------------------------

		(Dose de départ =100 mg environ toutes les 12 heures)
Thrombopénie de grade 3 associée à des saignements, Thrombopénie de grade 4 Ou Neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours Toxicités non hématologiques de grade 3 ou plus	Première et deuxième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à 100 mg environ toutes les 12 heures
	Troisième fois	Interrompre Calquence Une fois la toxicité revenue au grade 1 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour
	Quatrième fois	Arrêter Calquence

*Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Tableau 2. Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables de Grade $\geq 3^*$ chez les patients recevant Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Effet indésirable	Modification posologique de bendamustine [†]	Modification posologique de Calquence
Neutropénie	En cas de neutropénie de Grade 3 ou 4 [‡] : Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Si la neutropénie de Grade 4 dure plus de 7 jours, interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition de l'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition de l'effet indésirable). [¶] Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition de l'effet indésirable.
Thrombopénie	En cas de thrombopénie de Grade 3 ou 4 : Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue au Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	En cas de thrombopénie de Grade 3 avec saignement important ou de Grade 4, interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition). [¶] Arrêter Calquence à la 3 ^{ème} apparition d'effet indésirable en cas de thrombopénie avec saignement important. Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition d'effet indésirable.

Effet indésirable	Modification posologique de bendamustine[†]	Modification posologique de Calquence
Autre toxicité hématologique de Grade 4 [§] ou toxicité de Grade 3 ingérable	Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue à un Grade ≤ 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} et 3 ^{ème} apparition).¶ Arrêter Calquence à la 4 ^{ème} apparition d'effet indésirable.
Toxicités non hématologiques de Grade 3 ou plus	Interrompre la bendamustine. Une fois la toxicité revenue au Grade 1 ou au niveau initial, la bendamustine peut être reprise à 70 mg/m ² . Arrêter la bendamustine si une réduction supplémentaire de la dose est nécessaire.	Interrompre Calquence. Une fois la toxicité revenue au Grade 2 ou au niveau initial, Calquence peut être repris à la dose initiale (1 ^{ère} apparition d'effet indésirable) ou à une fréquence réduite de 100 mg une fois par jour (2 ^{ème} apparition d'effet indésirable).¶ Arrêter Calquence à la 3 ^{ème} apparition d'effet indésirable.

* Gradation des effets indésirables établie d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

† Pour toute toxicité non mentionnée dans ce tableau, reportez-vous aux informations de prescription locales de bendamustine.

‡ Envisager l'utilisation de facteurs de croissance myéloïdes avant d'adapter la dose de bendamustine.

§ Une lymphopénie de Grade 4 est un résultat attendu du traitement par bendamustine et rituximab. Une modification de la dose en raison d'une lymphopénie n'est attendue que si elle est considérée comme cliniquement importante par les investigateurs, par exemple en cas d'infections récurrentes associées.

¶ La dose peut être ré-augmentée à la discrétion du médecin si le patient tolère une dose réduite pendant ≥ 4 semaines

Référez-vous aux informations de prescription de chacun des médicaments utilisés en association avec Calquence pour obtenir des informations supplémentaires sur la gestion des toxicités.

Interactions

Les recommandations concernant l'utilisation de Calquence avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A sont présentées dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.5).

Tableau 3. Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A

	Médicament co-administré	Utilisation recommandée de Calquence
Inhibiteurs du CYP3A	Inhibiteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante. Si ces inhibiteurs doivent être utilisés à court terme (comme des anti-infectieux sur une durée maximale de sept jours), interrompre Calquence.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	Pas d'ajustement posologique. Surveiller attentivement les patients à la recherche d'éventuels effets indésirables en cas de prise d'inhibiteurs modérés du CYP3A.
	Inhibiteur faible du CYP3A	Pas d'ajustement posologique.
Inducteurs du CYP3A	Inducteur puissant du CYP3A	Éviter l'utilisation concomitante.

Les comprimés d'acalabrutinib peuvent être co-administrés avec des médicaments diminuant l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2, antiacides), contrairement aux gélules d'acalabrutinib dont l'absorption est altérée lorsqu'elles sont administrées avec des médicaments diminuant l'acidité gastrique (voir rubrique 4.5).

Oubli de dose

Si l'oubli de la dose de Calquence remonte à plus de 3 heures, le patient doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas doubler la dose de Calquence pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques avec Calquence. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). L'hydratation doit être maintenue et les taux de créatinine sériques surveillés périodiquement. Calquence ne doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) que si le bénéfice l'emporte sur le risque et les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A, Child-Pugh B, ou bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] avec ou sans élévation d'ASAT). Cependant, les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité. Il n'est pas recommandé d'utiliser Calquence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C ou bilirubine totale > 3 fois LSN avec ou sans élévation d'ASAT) (voir rubrique 5.2).

Maladie cardiaque sévère

Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques sur Calquence.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Calquence chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Calquence est destiné à être utilisé par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture (voir rubrique 4.5). Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissouts ou divisés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragies

Des événements hémorragiques majeurs, y compris des hémorragies au niveau du système nerveux central et au niveau gastro-intestinal, certaines d'évolution fatale, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Ces événements se sont produits chez des patients avec et sans thrombopénie. Dans l'ensemble, les événements hémorragiques étaient des événements moins sévères, notamment des hématomes et des pétéchies (voir rubrique 4.8).

Le mécanisme des événements hémorragiques n'est pas bien compris.

Les patients recevant des antithrombotiques peuvent présenter un risque accru d'hémorragie. Il convient de faire preuve de prudence avec les antithrombotiques et d'envisager une surveillance supplémentaire à la recherche de signes d'hémorragie si une utilisation concomitante est médicalement nécessaire. La warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés en même temps que Calquence.

Évaluer le rapport bénéfice/risque d'une suspension de Calquence pendant au moins 3 jours avant et après une intervention chirurgicale.

Infections

Des infections (bactériennes, virales ou fongiques) graves, y compris des événements fatals, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Ces infections se sont principalement produites en l'absence de neutropénie, une infection neutropénique ayant été rapportée chez 10,1 % des patients recevant une monothérapie et 26,8 % des patients recevant une thérapie combinée. Des cas d'infections dues à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus varicelle-zona (VZV), d'aspergillose et de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus (voir rubrique 4.8).

Réactivation virale

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés chez des patients recevant Calquence. Le statut vis-à-vis du VHB doit être établi avant de commencer le traitement par Calquence. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un hépatologue doit être consulté avant le début du traitement et le patient doit être surveillé et pris en charge conformément à la pratique médicale en vigueur afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas d'évolution fatale, ont été rapportés après l'utilisation de Calquence dans le contexte d'un traitement immunosuppresseur antérieur ou concomitant. Les prescripteurs doivent envisager la LEMP comme diagnostic différentiel en cas d'apparition ou d'aggravation de signes ou de symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Si une LEMP est suspectée, les évaluations diagnostiques appropriées doivent être réalisées et le traitement par Calquence doit être suspendu jusqu'à l'exclusion du diagnostic de LEMP. En cas de doute, il convient d'envisager d'adresser le patient à un neurologue et de prendre les mesures diagnostiques appropriées, à savoir notamment une IRM de préférence avec administration d'un produit de contraste, une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche d'ADN du virus JC et de nouvelles évaluations neurologiques.

Envisager une prophylaxie conformément à la pratique habituelle chez les patients qui présentent un risque accru d'infections opportunistes. Surveiller les patients à la recherche de signes et de symptômes d'infection et traiter lorsque cela est médicalement approprié.

Cytopénies

Des cytopénies de Grade 3 ou 4 apparues sous traitement, y compris des cas de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie, sont survenues chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Surveiller la numération de la formule sanguine lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubrique 4.8).

Cancers secondaires

Des cancers secondaires, y compris des cancers cutanés et non cutanés, sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Des cancers cutanés ont été fréquemment rapportés. Surveiller les patients à la recherche de cancers cutanés et leur conseiller de se protéger du soleil (voir rubrique 4.8).

Fibrillation auriculaire

Des cas de fibrillation auriculaire/flutter sont survenus chez des patients atteints de cancers hématologiques et traités par Calquence en monothérapie et en association avec d'autres médicaments. Surveiller les patients à la recherche de symptômes (p. ex. palpitations, étourdissements, syncope, douleurs thoraciques, dyspnée) de fibrillation auriculaire et de flutter et réaliser un ECG lorsque cela est médicalement indiqué (voir rubriques 4.5 et 4.2). Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire sous traitement par Calquence, une évaluation approfondie du risque de maladie thrombo-embolique doit être réalisée. Chez les patients qui présentent un risque élevé de maladie thrombo-embolique, un traitement étroitement contrôlé par anticoagulants et des options thérapeutiques alternatives à Calquence doivent être envisagés.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) a été rapporté avec le traitement par Calquence. Les patients considérés comme présentant un risque de SLT (par exemple, présence d'une maladie volumineuse à l'inclusion) doivent être évalués en fonction du risque possible de SLT et faire l'objet d'une surveillance étroite, comme indiqué cliniquement.

Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire ont été rapportés chez des patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab dans le cadre d'un LCM. Surveiller les patients à la recherche de symptômes pulmonaires indiquant une PID/pneumopathie inflammatoire (par exemple, toux, dyspnée ou hypoxie) et prendre en charge la PID/pneumopathie inflammatoire selon les indications cliniques.

Autres médicaments

La co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A avec Calquence peut entraîner une augmentation de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque accru de toxicité. Réciproquement, la co-administration d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de l'exposition à l'acalabrutinib et donc un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A doit être évitée. Si ces inhibiteurs sont utilisés à court terme (comme les anti-infectieux pris pendant sept jours au maximum), le traitement par Calquence doit être interrompu. Les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'éventuels signes de toxicité si un inhibiteur modéré du CYP3A est utilisé (voir rubriques 4.2 et 4.5). L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de manque d'efficacité.

Calquence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'acalabrutinib et son métabolite actif sont principalement métabolisés par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), et ces deux substances sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inhibiteurs du CYP3A/de la P-gp

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A/de la P-gp (200 mg d'itraconazole une fois par jour pendant 5 jours) a multiplié la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de l'acalabrutinib respectivement par 3,9 et 5,0 chez des sujets sains (N = 17).

L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A/ de la P-gp doit être évitée. Si les inhibiteurs puissants du CYP3A/de la P-gp (p. ex. kétoconazole, conivaptan, clarithromycine, indinavir, itraconazole, ritonavir, télaprévir, posaconazole, voriconazole) doivent être utilisés à court terme, le traitement avec Calquence doit être interrompu (voir rubrique 4.2).

La co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (400 mg de fluconazole en dose unique ou 200 mg d'isavuconazole en dose répétée pendant 5 jours) chez des sujets sains a augmenté la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib de 1,4 fois à 2 fois tandis que la C_{max} et l'ASC du métabolite actif ACP-5862 ont diminué de 0,65 fois à 0,88 fois par rapport à l'acalabrutinib lorsqu'il est administré seul. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. Surveiller étroitement les patients pour détecter les effets indésirables (voir rubrique 4.2).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib

Inducteurs du CYP3A

La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 9 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement de 68 % et 77 % chez des sujets sains (N = 24).

L'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants de l'activité du CYP3A (p. ex. phénytoïne, rifampicine, carbamazépine) doit être évitée. Un traitement concomitant avec le millepertuis qui pourrait diminuer de manière imprévisible les concentrations plasmatiques d'acalabrutinib, doit être évité.

Médicaments diminuant l'acidité gastrique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'acalabrutinib lors de la co-administration d'un comprimé de 100 mg d'acalabrutinib avec un inhibiteur de la pompe à protons (rabéprazole 20 mg deux fois par jour pendant 3 jours). Les comprimés d'acalabrutinib peuvent être co-administrés avec les médicaments diminuant l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H2, antiacides), contrairement aux gélules d'acalabrutinib dont l'absorption est altérée lorsqu'elles sont administrées avec des médicaments diminuant l'acidité gastrique.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par Calquence

Substrats du CYP3A

D'après les données *in vitro*, il ne peut pas être exclu que l'acalabrutinib soit un inhibiteur du CYP3A4 au niveau intestinal et qu'il puisse augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A4 sensibles au métabolisme intestinal par le CYP3A. Il convient de faire preuve de prudence en cas de co-administration

d'acalabrutinib avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite administrés par voie orale (p. ex., ciclosporine, ergotamine, pimozide).

Effet de l'acalabrutinib sur les substrats du CYP1A2

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib induit le CYP1A2. La co-administration d'acalabrutinib avec des substrats du CYP1A2 (p. ex. théophylline, caféine) peut diminuer l'exposition à ces substances.

Effets de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, sur les systèmes de transport médicamenteux

L'acalabrutinib peut augmenter l'exposition aux substrats de la BCRP co-administrés (p. ex. méthotrexate) par inhibition de la BCRP intestinale (voir rubrique 5.2). Pour minimiser le risque d'interaction au niveau du tractus gastro-intestinal (GI), les substrats de la BCRP administrés par voie orale et à marge thérapeutique étroite tels que le méthotrexate doivent être pris au moins 6 heures avant ou après l'acalabrutinib.

L'ACP-5862 peut augmenter l'exposition aux substrats de la MATE1 co-administrés (p. ex. metformine) par inhibition de la MATE1 (voir rubrique 5.2). Les patients prenant des médicaments concomitants dont l'élimination dépend de la MATE1 (p. ex. metformine) doivent être surveillés à la recherche de signes de modification de la tolérance en raison d'une exposition accrue au médicament concomitant pendant le traitement par Calquence.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement par Calquence.

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de l'acalabrutinib chez les femmes enceintes. Selon les résultats d'études sur les animaux, il pourrait y avoir un risque pour le fœtus en cas d'exposition à l'acalabrutinib pendant la grossesse. Une dystocie (travail difficile ou prolongé) a été observée chez le rat et l'administration à des lapines gravides a été associée à une réduction de la croissance fœtale (voir section 5.3).

Calquence ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement à l'acalabrutinib.

Allaitement

On ne sait pas si l'acalabrutinib est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur l'effet de l'acalabrutinib sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Il est conseillé aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Calquence sur la fertilité humaine. Dans une étude non clinique conduite sur l'acalabrutinib chez des rats mâles et femelles, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Calquence n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, pendant le traitement par acalabrutinib, de la fatigue et des étourdissements ont été rapportés et il doit être conseillé aux patients qui présentent ces symptômes de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Calquence en monothérapie

Sur les 1 478 patients traités par Calquence en monothérapie, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : infection, diarrhée, céphalée, douleurs musculo-squelettiques, bleus, toux, arthralgie, fatigue, nausées et rash. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : infection, leucopénie, neutropénie, anémie, cancer secondaire, et thrombopénie.

Calquence en association avec l'obinutuzumab

Sur les 223 patients traités par Calquence en association avec l'obinutuzumab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : infection, douleurs musculo-squelettiques, diarrhée, céphalées, leucopénie, neutropénie, toux, fatigue, arthralgie, nausées, étourdissements et constipation. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : leucopénie, neutropénie, infection, thrombopénie et anémie.

Calquence en association avec le vénétoclax

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$), étaient les suivants : infections, neutropénie, céphalées, bleus, diarrhée et douleurs musculo-squelettiques. L'effet indésirable de Grade ≥ 3 le plus fréquemment rapporté ($\geq 5\%$) était la neutropénie.

Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$), étaient les suivants : infections, neutropénie, céphalées, bleus, diarrhée, nausées et douleurs musculo-squelettiques. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : neutropénie et thrombopénie.

Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab

Sur les 297 patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab, les effets indésirables de tout grade les plus fréquents ($\geq 20\%$) étaient les suivants : neutropénie, nausées, rash, diarrhée, douleurs musculo-squelettiques, céphalées, fatigue, vomissements, constipation, anémie et thrombopénie. Les effets indésirables de Grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) étaient les suivants : neutropénie, rash, thrombopénie, anémie, pneumonie, cancer secondaire, hypertension et cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les tableaux ci-dessous présentent les effets indésirables (EIs) identifiés dans les études cliniques menées auprès de patients recevant Calquence en monothérapie ou en association pour des cancers hématologiques. La durée médiane du traitement par Calquence en monothérapie dans la totalité de la population incluse était de 38,2 mois. La durée médiane du traitement par Calquence chez les patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab était de 28,6 mois. La durée médiane du traitement par Calquence chez les patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax avec ou sans obinutuzumab était de 12,9 mois.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est définie de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Effets indésirables* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en monothérapie (N = 1 478)

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade $\geq 3^*$ (%)
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent (25,8)	1,2
	Pneumonie	Très fréquent (15,8)	8,7
	Sinusite	Très fréquent (11,4)	0,4
	Infection des voies urinaires	Fréquent (9,9)	1,8
	Bronchite	Fréquent (9,7)	0,6
	Infections à herpes virus [†]	Fréquent (9,1)	0,9
	Rhinopharyngite	Fréquent (8,3)	0
	Infections à Aspergillus [†]	Peu fréquent (0,7)	0,6
	Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,4)	0,3

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Cancer secondaire [†]	Très fréquent (17,6)	6,7
	Cancer cutané non mélanocytaire [†]	Fréquent (9,9)	1,4
	Cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire [†]	Fréquent (9,7)	5,5
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie [†]	Très fréquent (19,4)	17,5
	Anémie [†]	Très fréquent (17,1)	9,5
	Thrombopénie [†]	Très fréquent (11,5)	6,2
	Lymphocytose	Peu fréquent (0,5)	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale	Peu fréquent (0,5)	0,4
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent (36,5)	1,2
	Sensation vertigineuse	Très fréquent (13,9)	0,1
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (7,4)	2,3
Affections vasculaires	Bleus [†]	Très fréquent (30,9)	0
	Contusion	Très fréquent (20,7)	0
	Pétéchies	Fréquent (8,9)	0
	Ecchymoses	Fréquent (5,7)	0
	Hémorragie/hématome [†]	Très fréquent (16,3)	3,2
	Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent (0,9)	0,7
	Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,1 %)	0,1
Affections gastro-intestinales	Hypertension [†]	Très fréquent (11,9)	4,9
	Épistaxis	Fréquent (8,0)	0,3
	Diarrhée	Très fréquent (36,7)	2,6
	Nausées	Très fréquent (21,8)	0,8
	Constipation	Très fréquent (15,2)	0,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Douleurs abdominales [†]	Très fréquent (14,5)	1,2
	Vomissements	Très fréquent (14,0)	0,7
	Rash [†]	Très fréquent (20,3)	0,9
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques [†]	Très fréquent (31,9)	1,8
	Arthralgie	Très fréquent (24,0)	0,9
	Fatigue	Très fréquent (23,6)	2,0

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fréquent (7,0)	0,9
Investigations[§] (Conclusions basées sur les résultats des tests)	Hémoglobine diminuée [‡]	Très fréquent (47,4)	10,8
	Numération absolue des neutrophiles diminuée [‡]	Très fréquent (43,9)	24,0
	Plaquettes diminuées [‡]	Très fréquent (36,9)	9,5

*D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

†Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

‡Représente l'incidence des anomalies biologiques, pas celle des événements indésirables rapportés.

§Présenté sous forme de valeurs de grade CTCAE.

Tableau 5. Effets indésirables* des patients atteints de cancers hématologiques et traités par acalabrutinib en association (N = 1 095)

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Infections et infestations								
Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent (31,4)	1,8	Très fréquent (18,2)	0,3	Fréquent (8,2)	0,3	Fréquent (6,3)	0
Sinusite	Très fréquent (15,2)	0,4	Fréquent (6,4)	0	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (2,5)	0
Rhinopharyngite	Très fréquent (13,5)	0,4	Fréquent (5,4)	0	Fréquent (1,4)	0	Fréquent (1,1)	0
Infection des voies urinaires	Très fréquent (13)	0,9	Très fréquent (11,1)	1,7	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (6,0)	0,4
Pneumonie	Très fréquent (10,8)	5,4	Très fréquent (16,2)	8,8	Fréquent (3,8)	1,4	Fréquent (5,3)	3,9
Bronchite	Fréquent (9,9)	0	Fréquent (6,4)	0,3	Fréquent (2,1)	0	Fréquent (2,5)	0
Infections à herpes virus [†]	Fréquent (6,7)	1,3	Très fréquent (12,8)	1,0	Fréquent (4,8)	0	Fréquent (3,5)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	Peu fréquent (0,4)	0,4	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Réactivation de l'hépatite B	Peu fréquent (0,9)	0,1	Fréquent (1,3)	0,3	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Infection à Aspergillus†	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,3)	0,3	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,4)	0,4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées								
Cancer secondaire†	Très fréquent (13)	4,0	Très fréquent (17,8)	7,4	Fréquent (5,2)	1,7	Fréquent (4,2)	1,8
Cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (7,6)	0,4	Très fréquent (11,1)	2,0	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (1,8)	0,4
Cancer secondaire sauf cancer cutané non mélanocytaire†	Fréquent (6,3)	3,6	Fréquent (9,8)	5,4	Fréquent (2,7)	1,7	Fréquent (2,5)	1,4
Affections du sang et du système lymphatique								
Neutropénie†	Très fréquent (31,8)	30	Très fréquent (54,9)	50,2	Très fréquent (37,1)	32,3	Très fréquent (50,4)	46,1
Thrombopénie†	Très fréquent (13,9)	9	Très fréquent (22,9)	9,8	Fréquent (5,8)	2,1	Très fréquent (12,3)	9,2
Anémie†	Très fréquent (11,7)	5,8	Très fréquent (24,2)	9,4	Fréquent (6,9)	3,8	Fréquent (4,6)	2,1
Lymphocytose	Peu fréquent (0,4)	0,4	Peu fréquent (0,7)	0	Fréquence indéterminée	0	Peu fréquent (0,7)	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Syndrome de lyse tumorale	Fréquent (1,8)	1,3	Fréquent (1,3)	1,3	Peu fréquent (0,3)	0,3	Peu fréquent (0,4)	0,4

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Affections du système nerveux								
Céphalées	Très fréquent (43)	0,9	Très fréquent (30,3)	1,3	Très fréquent (35,1)	1,4	Très fréquent (28,2)	0,4
Sensation vertigineuse	Très fréquent (23,8)	0	Très fréquent (14,5)	0,7	Fréquent (5,5)	0	Fréquent (6,7)	0
Affections cardiaques								
Fibrillation auriculaire/flutter [†]	Fréquent (3,1)	0,9	Fréquent (6,7)	4,0	Peu fréquent (0,7)	0,3	Fréquent (2,1)	0,7
Affections vasculaires								
Bleus [†]	Très fréquent (38,6)	0	Très fréquent (14,1)	0,3	Très fréquent (20,6)	0	Très fréquent (21,8)	0
Contusion	Très fréquent (27,4)	0	Très fréquent (11,1)	0	Très fréquent (14,1)	0	Très fréquent (16,2)	0
Pétéchies	Très fréquent (11,2)	0	Fréquent (2,0)	0	Fréquent (4,8)	0	Fréquent (5,3)	0
Ecchymoses	Fréquent (3,1)	0	Fréquent (3,0)	0,3	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (3,9)	0
Hémorragie/hématome [†]	Très fréquent (17,5)	1,3	Très fréquent (15,5)	1,0	Fréquent (8,9)	0,7	Fréquent (8,5)	1,1
Hémorragie gastro- intestinale	Fréquent (3,6)	0,9	Peu fréquent (0,3)	0	Peu fréquent (0,7)	0,3	Fréquence indéterminée	0
Hémorragie intracrânienne	Peu fréquent (0,9)	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0	Fréquence indéterminée	0
Hypertension [†]	Très fréquent (13,5)	3,6	Très fréquent (12,5)	5,7	Fréquent (4,1)	2,7	Fréquent (3,9)	2,1

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Épistaxis	Fréquent (8,5)	0	Fréquent (2,7)	0	Fréquent (1,7)	0	Fréquent (4,2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Pneumopathie inflammatoire±	-	-	Fréquent (2,4)	0,3	-	-	-	-
Affections gastro-intestinales								
Diarrhée	Très fréquent (43,9)	4,5	Très fréquent (37,4)	3,0	Très fréquent (32,6)	1,7	Très fréquent (36,3)	1,4
Nausée	Très fréquent (26,9)	0	Très fréquent (42,8)	1,3	Très fréquent (14,8)	0	Très fréquent (21,8)	0,7
Constipation	Très fréquent (20,2)	0	Très fréquent (24,6)	1,0	Fréquent (6,5)	0,3	Fréquent (8,1)	0
Vomissement	Très fréquent (19,3)	0,9	Très fréquent (25,6)	0,7	Fréquent (5,5)	0	Fréquent (6,7)	0
Douleur abdominale†	Très fréquent (14,8)	1,3	Très fréquent (12,1)	2,0	Fréquent (7,9)	1,0	Fréquent (8,1)	0,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Rash†	Très fréquent (30,9)	1,8	Très fréquent (39,1)	9,8	Très fréquent (12,0)	0,3	Très fréquent (16,2)	1,1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Douleurs musculosquelettiques†	Très fréquent (44,8)	2,2	Très fréquent (34,3)	3,7	Très fréquent (24,1)	0,7	Très fréquent (21,8)	1,1
Arthralgie	Très fréquent (26,9)	1,3	Très fréquent (17,5)	0,7	Très fréquent (12,7)	1,0	Très fréquent (10,9)	0,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	Très fréquent (30,5)	1,8	Très fréquent (29,3)	2,7	Très fréquent (14,8)	0,3	Très fréquent (14,4)	0
Asthénie	Fréquent (7,6)	0,4	Très fréquent (10,4)	1,0	Fréquent (4,1)	0	Fréquent (3,2)	0

	Calquence + Obinutuzumab N = 223		Calquence + BR N = 297		Calquence + vénétoclax N = 291		Calquence + vénétoclax + obinutuzumab N = 284	
SOC MedDRA et terme MedDRA	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)	Tous Grades (%)	Grade ≥ 3* (%)
Investigations[¶]								
Numération absolue des neutrophiles diminuée [§]	Très fréquent (57,4)	35	Très fréquent (76,8)	56,6	Très fréquent (78,0)	38,1	Très fréquent (81,7)	53,5
Plaquettes diminuées [§]	Très fréquent (46,2)	10,8	Très fréquent (69,4)	17,8	Très fréquent (42,6)	5,2	Très fréquent (54,9)	13,7
Hémoglobine diminuée [§]	Très fréquent (43,9)	9	Très fréquent (79,5)	10,8	Très fréquent (34,7)	6,5	Très fréquent (45,8)	3,5
Alanine aminotransférase augmenté [‡]	-	-	Fréquent (9,1)	4,4	-	-	-	-
Aspartate aminotransférase augmenté [‡]	-	-	Fréquent (8,1)	3,0	-	-	-	-

*D'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

†Comprend plusieurs termes d'effets indésirables.

±Un cas d'issue fatale a été rapporté.

§Représente l'incidence des anomalies biologiques, et non des événements indésirables rapportés.

¶ Présentées sous forme de valeurs de grade CTCAE.

‡ Effet indésirable uniquement pour le bras Calquence + BR dans l'étude ECHO.

Description d'effets indésirables particuliers

Infections graves lors du traitement par Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, des infections sévères (Grade ≥ 3) ont été rapportées chez 12,4 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19). Des infections d'issue fatale sont survenues chez 3,1 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19).

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab, des infections sévères (Grade ≥ 3) ont été rapportées chez 23,6 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19). Des infections d'issue fatale sont survenues chez 5,6 % des patients (le plus fréquemment, COVID-19 ou pneumonie liée à la COVID-19).

Arrêts de traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables

Sur les 1 478 patients traités par Calquence en monothérapie, des arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 14,6 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumonie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 5,9 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de réactivation de l'hépatite B, de sepsis et de diarrhée.

Sur les 223 patients traités par Calquence en association avec l'obinituzumab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 10,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de pneumonie, de thrombopénie et de diarrhée. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 6,7 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie, de diarrhée et de vomissements.

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 7,6 % des patients, et des réductions de dose de Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 5,8 % des patients. Les principaux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement comprenaient la pneumonie liée à la COVID-19 et la COVID-19, et la neutropénie était l'effet indésirable ayant entraîné une réduction de dose.

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinituzumab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés 13,7 % des patients, et des réductions de dose de Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 6,3 % des patients. Les principaux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement comprenaient la pneumonie liée à la COVID-19 et la COVID-19, et la neutropénie était l'effet indésirable ayant entraîné une réduction de dose.

Sur les 297 patients traités par Calquence en association avec la bendamustine et le rituximab, des arrêts de traitement par Calquence en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 42,8 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de COVID-19, de pneumonie liée à la COVID-19, de neutropénie et de pneumonie. Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 10,1 % des patients. Il s'agissait principalement de cas de neutropénie et de nausées.

Sujets âgés

Sur les 1 478 patients des études cliniques sur Calquence en monothérapie, 42 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 20,6 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 223 patients des études cliniques sur Calquence en association avec l'obinituzumab, 47 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans et 26 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 291 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax, 28,9 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans, et 4,5 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Sur les 284 patients traités par Calquence en association avec le vénétoclax et l'obinituzumab, 24 % étaient âgés de plus de 65 ans et de moins de 75 ans, et 6,3 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence

cliniquement significative au niveau de la tolérance ou de l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et les plus jeunes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage en acalabrutinib et les symptômes du surdosage n'ont pas été établis. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés attentivement à la recherche de signes ou de symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01EL02.

Mécanisme d'action

L'acalabrutinib est un inhibiteur sélectif 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.

L'acalabrutinib et son métabolite actif, l'ACP-5862, forment une liaison covalente avec un résidu cystéine au niveau du site actif de la BTK, entraînant ainsi l'inactivation irréversible de la BTK avec des interactions hors cible minimales.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients atteints d'hémopathies malignes B et ayant reçu de l'acalabrutinib à raison de 100 mg deux fois par jour, une occupation médiane à l'état d'équilibre de la BTK de ≥ 95 % dans le sang périphérique a été maintenue sur 12 heures, entraînant l'inactivation de la BTK pendant l'intégralité de l'intervalle recommandé entre deux prises.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'acalabrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 46 sujets sains, de sexe masculin et féminin, dans le cadre d'une étude spécifique de l'intervalle QT randomisée en double aveugle, contrôlée *versus* placebo et témoin positif. À une dose supratherapeutique correspondant à 4 fois la dose maximale recommandée, Calquence n'a pas allongé l'intervalle QT/QTc dans une mesure cliniquement pertinente (soit pas de façon ≥ 10 ms) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.3).

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints d'une LLC non précédemment traités

Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab

La tolérance et l'efficacité de Calquence en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab dans la LLC non précédemment traitée ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ELEVATE-TN) chez 535 patients. Les patients ont reçu l'association Calquence plus obinutuzumab, Calquence en monothérapie, ou l'association obinutuzumab plus chlorambucil. Des patients âgés de 65 ans ou plus ou entre 18 et 65 ans avec des maladies coexistantes ont été inclus dans l'étude ELEVATE-TN, et 27,9 % des patients avaient une clairance de la créatinine (ClCr) < 60 mL/min. Parmi les patients âgés de < 65 ans, 16,1 % avaient un score CIRS-G médian de 8. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 : 1 dans 3 bras afin de recevoir :

- L'association Calquence plus obinutuzumab (Calquence+G) : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. L'obinutuzumab a été administré à partir du Jour 1 du Cycle 2 pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 2 puis 1 000 mg ont été administrés le Jour 1 des Cycles 3 à 7. Chaque cycle durait 28 jours.
- Calquence en monothérapie : 100 mg de Calquence ont été administrés deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
- L'association obinutuzumab plus chlorambucil (GClb) : l'obinutuzumab et le chlorambucil ont été administrés pendant un maximum de 6 cycles de traitement. 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg le Jour 2), 8 et 15 du Cycle 1 puis 1 000 mg ont été administrés le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Le chlorambucil a été administré à raison de 0,5 mg/kg les Jours 1 et 15 des Cycles 1 à 6. Chaque cycle durait 28 jours.

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe occidentale *versus* Autre). Après une progression confirmée de la maladie, 45 patients randomisés dans le bras GClb sont passés à Calquence en monothérapie. Le Tableau 6 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

Tableau 6. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC non précédemment traités (étude ELEVATE-TN)

Caractéristique	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Âge, années ; médiane (min-max)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Hommes ; %	62	62	59,9
Caucasiens ; %	91,6	95	93,2
Indice de performance ECOG 0-1 ; %	94,4	92,2	94,4
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	30,5	24,4	30,7

Masse tumorale volumineuse avec ganglions ≥ 5 cm ; %	25,7	38	31,1
Catégorie cytogénétique/FISH ; %			
Délétion 17p	9,5	8,9	9
Délétion 11q	17,3	17,3	18,6
Mutation de TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV non muté	57,5	66,5	65,5
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	16,2	17,3	18,1
Stade Rai ; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb évaluée par un comité de revue indépendant (*Independent Review Committee*, IRC) d'après les critères IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia*) 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 28,3 mois, la SSP évaluée par un IRC montrait une réduction statistiquement significative de 90 % du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients atteints d'une LLC non précédemment traités dans le bras Calquence+G *versus* le bras GClb. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité d'après les évaluations du CRI chez les patients atteints d'une LLC (étude ELEVATE-TN)

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
Survie sans progression*			
Nombre d'événements (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PM, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Événements de décès (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	NA (34,2 ; NA)	22,6 (20,2 ; 27,6)
HR [†] (IC 95 %)	0,10 (0,06 ; 0,17)	0,20 (0,13 ; 0,30)	-
Valeur de p	<0,0001	<0,0001	-
Estimation à 24 mois, % (IC 95 %)	92,7 (87,4 ; 95,8)	87,3 (80,9 ; 91,7)	46,7 (38,5 ; 54,6)
Survie globale^a			
Événements de décès (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
HR (IC 95 %) [†]	0,47 (0 21 ; 1,06)	0,60 (0 28 ; 1,27)	-
Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)			
TRG, n (%) (IC 95 %)	168 (93,9) (89,3 ; 96,5)	153 (85,5) (79,6 ; 89,9)	139 (78,5) (71,9 ; 83,9)
Valeur de p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

	Calquence plus obinutuzumab N = 179	Calquence en monothérapie N = 179	Obinutuzumab plus chlorambucil N = 177
--	--	--	---

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ;

RP = réponse partielle.

*D'après l'évaluation de l'IRC

†D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras.

Les résultats de SSP pour Calquence avec ou sans obinutuzumab étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 ou IGHV non muté), les HR pour la SSP de Calquence avec ou sans obinutuzumab *versus* l'association obinutuzumab plus chlorambucil étaient de 0,08 (IC 95 % [0,04 ; 0,15]) et 0,13 (IC 95 % [0,08 ; 0,21]), respectivement.

Tableau 8. Analyse en sous-groupes de la SSP (étude ELEVATE-TN)

	Calquence en monothérapie			Calquence+G		
	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %	N	<i>Hazard Ratio</i>	IC 95 %
Tous les patients	179	0,20	(0,13 ; 0,30)	179	0,10	(0,06 ; 0,17)
Del 17p						
Oui	19	0,20	(0,06 ; 0,64)	21	0,13	(0,04 ; 0,46)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,31)	158	0,09	(0,05 ; 0,17)
Mutation de TP53						
Oui	19	0,15	(0,05 ; 0,46)	21	0,04	(0,01 ; 0,22)
Non	160	0,20	(0,12 ; 0,32)	158	0,11	(0,06 ; 0,20)
Del 17p et/ou mutation de TP53						
Oui	23	0,23	(0,09 ; 0,61)	25	0,10	(0,03 ; 0,34)
Non	156	0,19	(0,11 ; 0,31)	154	0,10	(0,05 ; 0,18)
Mutation d'IGHV						
Muté	58	0,69	(0,31 ; 1,56)	74	0,15	(0,04 ; 0,52)
Non muté	119	0,11	(0,07 ; 0,19)	103	0,08	(0,04 ; 0,16)
Del 11q						
Oui	31	0,07	(0,02 ; 0,22)	31	0,09	(0,03 ; 0,26)
Non	148	0,26	(0,16 ; 0,41)	148	0,10	(0,05 ; 0,20)
Caryotype complexe						
Oui	31	0,10	(0,03 ; 0,33)	29	0,09	(0,03 ; 0,29)
Non	117	0,27	(0,16 ; 0,46)	126	0,11	(0,05 ; 0,21)

En ce qui concerne les données à long terme, le suivi médian était de 58,2 mois pour le bras Calquence+G, 58,1 mois pour le bras Calquence et 58,2 mois pour le bras GClb. La médiane de la SSP évaluée par l'investigateur pour Calquence+G et Calquence en monothérapie n'a pas été atteinte ; et était de 27,8 mois dans le bras GClb. A la date d'extraction de la base la plus récente, un total de 72 patients (40,7 %) initialement randomisés dans le groupe GClb sont passés dans le bras Calquence en monothérapie. La médiane de la survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes avec un total de 76 décès : 18 (10,1 %) dans le bras Calquence+G, 30 (16,8 %) dans le bras Calquence en monothérapie, et 28 (15,8 %) dans le bras GClb.

Tableau 9. Résultats d'efficacité par évaluation INV chez les patients atteints de LLC (ELEVATE-TN)

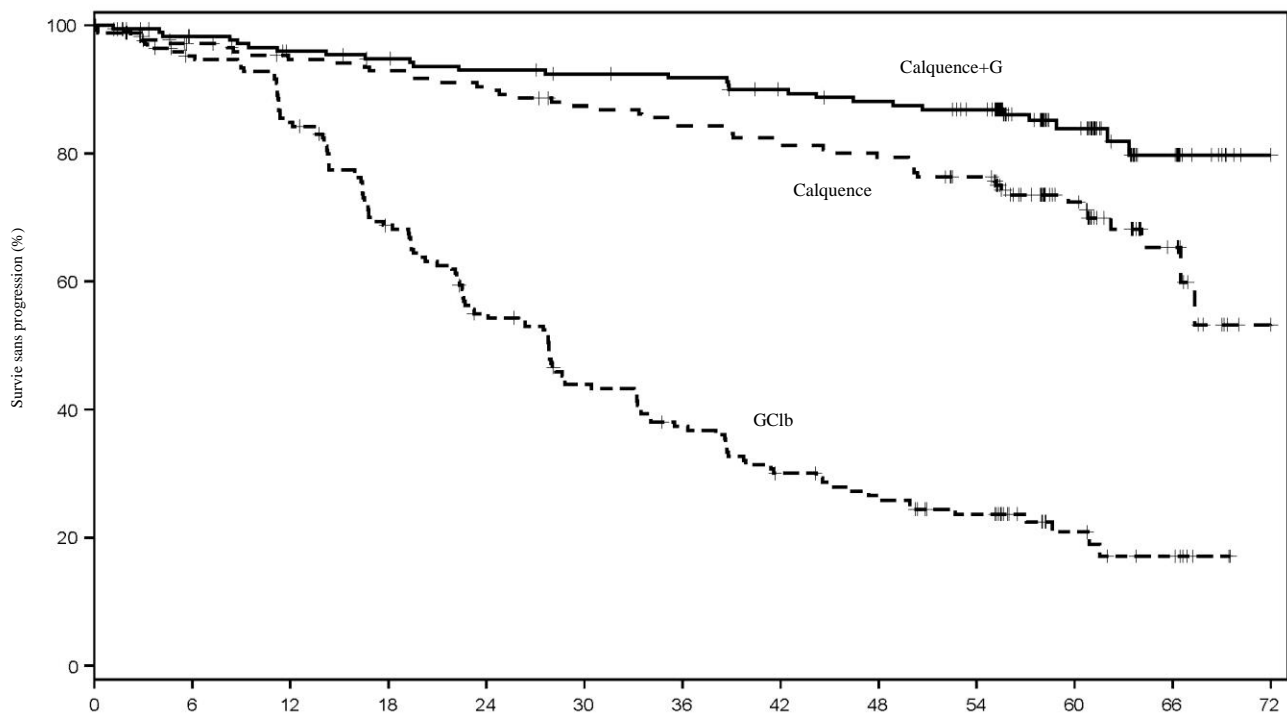
	Calquence plus obinutuzumab N=179	Calquence en monothérapie N=179	Obinutuzumab plus Chlorambucil N=177
Survie sans progression			
Nombre d'événements (%)	27 (15,1)	50 (27,9)	124 (70,1)
PM, n (%)	14 (7,8)	30 (16,8)	112 (63,3)
Événements de décès (%)	13 (7,3)	20 (11,2)	12 (6,8)
Médiane (IC 95 %), mois*	NA	NA (66,5 ; NA)	27,8 (22,6 ; 33,2)
HR [†] (IC 95 %)	0,11 (0,07 ; 0,16)	0,21 (0,15 ; 0,30)	-
Survie globale			
Événements de décès (%)	18 (10,1)	30 (16,8)	28 (15,8)
Hazard Ratio (IC 95%) [†]	0,55 (0,30 ; 0,99)	0,98 (0,58 ; 1,64)	-

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte

* Intervalle de confiance à 95 % basé sur l'estimation Kaplan-Meier.

† Estimation basée sur le modèle stratifié Cox-Proportionnel-Hazards pour le rapport des risques (IC à 95%) stratifié par le statut de la délétion 17p (oui vs non).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par INV chez les patients atteints de LLC (ELEVATE-TN) (population ITT)



Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	70
Calquence	179	167	163	158	156	155	153	150	149	146	142	141	137	135	133	130	129	124	120	93	63	39	22	6	1
Calquence+G	179	175	170	168	164	163	160	157	156	156	153	152	151	146	144	141	140	138	133	99	65	39	27	7	1
GC1b	177	163	156	153	139	125	110	100	86	82	67	66	56	49	44	40	38	31	30	20	13	8	7	2	0

Patients atteints de LLC non précédemment traités – Traitement à durée fixe

Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab

La tolérance et l'efficacité de Calquence en association avec le vénétoclax, avec ou sans obinutuzumab, dans la LLC non précédemment traitée ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique et ouverte (AMPLIFY) menée auprès de 867 patients. Les patients ont reçu Calquence plus vénétoclax, Calquence plus vénétoclax et obinutuzumab, ou une immuno-chimiothérapie au choix de l'investigateur, soit FCR (fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab) ou BR (bendamustine plus rituximab). L'étude AMPLIFY incluait des patients non précédemment traités pour une LLC sans del(17p) ou mutation TP53, âgés de 18 ans et plus. L'essai autorisait les patients à recevoir des antithrombotiques, à l'exception de la warfarine et d'autres antagonistes de la vitamine K.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 dans 3 bras pour recevoir :

- Calquence plus vénétoclax (AV) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 pendant un total de 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le Jour 1 du Cycle 3, les patients ont commencé le schéma de titration de la dose de vénétoclax sur 5 semaines, commençant par 20 mg et augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Le vénétoclax a été administré pendant un total de 12 cycles. Chaque cycle était de 28 jours.

- Calquence plus vénétoclax plus obinutuzumab (AVO) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du Jour 1 du Cycle 1 pendant un total de 14 cycles ou jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Le Jour 1 du Cycle 3, les patients ont commencé le schéma de titration de la dose de vénétoclax sur 5 semaines, en commençant par 20 mg et en augmentant chaque semaine à 50 mg, 100 mg, 200 mg et finalement 400 mg une fois par jour. Le vénétoclax a été administré pendant un total de 12 cycles. L'obinutuzumab 1 000 mg a été administré le Jour 1 ou les Jours 1 et 2 (100 mg le Jour 1 et 900 mg les Jours 1 ou 2), 8 et 15 du Cycle 2, suivi de 1 000 mg le Jour 1 des Cycles 3 à 7. Chaque cycle était de 28 jours.
- Immuno-chimiothérapie au choix de l'investigateur (FCR/BR) :
 - Fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab (FCR) : La fludarabine (25 mg/m²) et le cyclophosphamide (250 mg/m²) ont été administrés les Jours 1 à 3, jusqu'à un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à la dose de 375 mg/m² le Jour 1 du Cycle 1 et de 500 mg/m² le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Chaque cycle était d'une durée de 28 jours.
 - Bendamustine plus rituximab (BR) : La bendamustine 90 mg/m² a été administrée les Jours 1 et 2, jusqu'à un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à une dose de 375 mg/m² le Jour 1 du Cycle 1 et de 500 mg/m² le Jour 1 des Cycles 2 à 6. Chaque cycle durait 28 jours.

Les patients ont été stratifiés selon l'âge (> 65 ans ou ≤ 65 ans), le statut mutationnel de l'IGHV (muté ou non muté), le stade Rai (risque élevé [≥ 3] ou non élevé) et la région géographique (Amérique du Nord et Europe occidentale ou autre). Le Tableau 10 résume les données démographiques à l'inclusion et les caractéristiques de la maladie de la population étudiée.

Tableau 10. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée (étude AMPLIFY)

Caractéristique	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR N = 290
Âge, années ; médiane (intervalle)	61 (31-84)	61 (29-81)	61 (26-86)
Hommes ; %	61,2	69,2	63,1
Caucasiens ; %	91,1	86,7	86,9
Indice de performance ECOG 0-1 ; %	90,0	95,1	90,3
Temps median écoulé depuis le diagnostic jusqu'à la randomisation (mois)	28,5	26,1	29,6
Masse tumorale volumineuse avec ganglions ≥ 5 cm ; %	38,8	35,0	42,8
Catégorie cytogénétique/FISH ; %			
Délétion 11q	17,5	19,6	15,9
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	15,5	16,1	14,5
IGHV non mute ; %	57,4	59,1	59,3
Stade Rai ; %			
0	1,0	0,3	1,4
I	16,2	21,3	21,4
II	35,7	37,8	33,4
III	23,7	17,8	20,3
IV	23,4	22,7	23,4

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par le CRI pour le groupe AV versus le groupe immuno-chimiothérapie choisi par l'investigateur (FCR/BR), selon les critères de l'IWCLL 2018. Les critères d'efficacité supplémentaires étaient la SSP évaluée par le CRI pour le groupe AVO versus le

groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR), ainsi que la SG dans le groupe AV versus le groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR) et dans le groupe AVO versus le groupe choisi par l'investigateur (FCR/BR).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 11. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP-CRI est illustrée à la Figure 2.

Tableau 11. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC non précédemment traités (étude AMPLIFY)

	AV N = 291	AVO N = 286	FCR/BR^a N = 290
Survie sans progression[*]			
Nombre d'événements (%)	89 (30,6)	56 (19,6)	95 (32,8)
MP, n (%)	77 (26,5)	23 (8,0)	66 (22,8)
Événement de décès (%)	12 (4,1)	33 (11,5)	29 (10,0)
Médiane (IC 95 %), mois	NC (51,1 ; NC)	NC (NC ; NC)	47,6 (43,3 ; NC)
HR [†] (IC 95 %)	0,65 (0,49 ; 0,87)	0,42 (0,30 ; 0,59)	-
Valeur de p	0,0038	<0,0001	-
Survie globale^b			
Événement de décès (%)	23 (7,9)	37 (12,9)	44 (15,2)
HR [†] (IC 95 %)	0,42 (0,25 ; 0,70) ^c	0,75 (0,48 ; 1,16)	-

NC= Non calculable ; IC = Intervalle de confiance ; MP = Maladie progressive.

^{*}Selon l'évaluation du CRI.

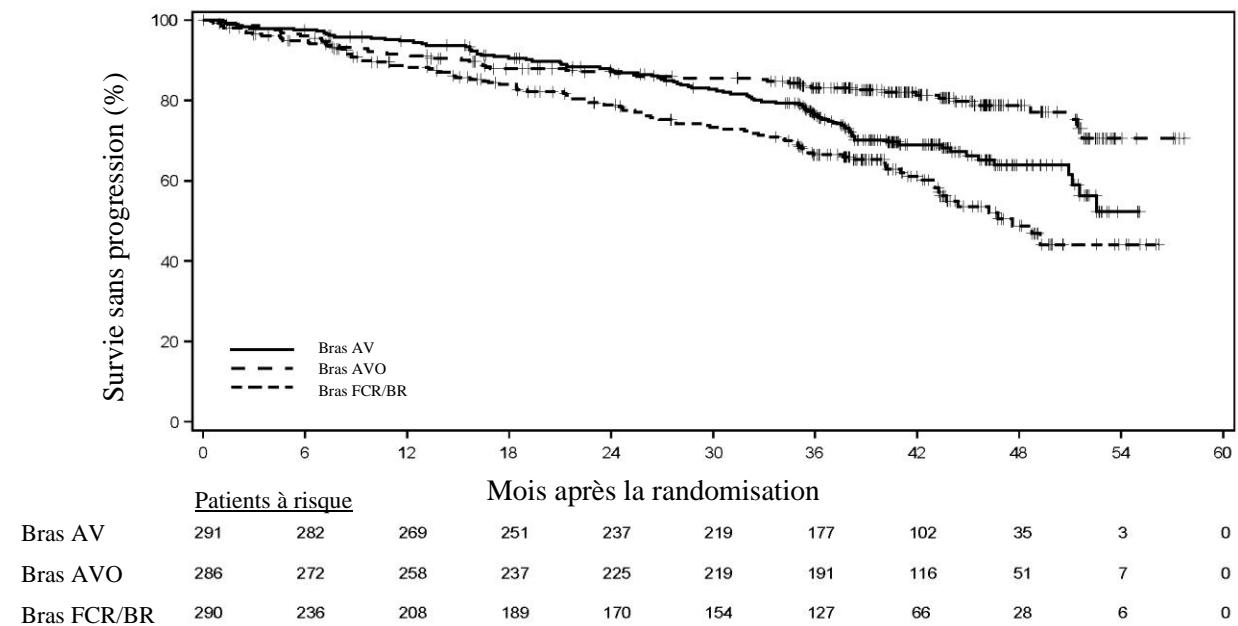
[†]Basé sur le modèle stratifié des risques proportionnels de Cox.

^aSelon le choix de l'investigateur, 143 patients devaient recevoir une FCR et 147 patients devaient recevoir une BR.

^bDonnées de survie globale après 6 mois de suivi supplémentaires issues de l'analyse intermédiaire de la survie sans progression.

^cLa valeur p n'est pas significative après ajustement pour la multiplicité.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évalué par le CRI chez les patients atteints de LLC (étude AMPLIFY) (Population ITT)



Patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur

La tolérance et l'efficacité de Calquence dans la LLC en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (ASCEND) chez 310 patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, hors inhibiteurs de BCL-2 ou inhibiteurs du récepteur des cellules B. Les patients ont reçu soit Calquence en monothérapie soit, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab. Dans cette étude, les patients pouvaient recevoir des antithrombotiques. Les patients qui nécessitaient une anticoagulation par warfarine ou antivitamines K équivalents ont été exclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 afin de recevoir :

- Calquence à raison de 100 mg deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable, ou
- Au choix de l'investigateur :
 - Idélalisib à raison de 150 mg deux fois par jour en association avec le rituximab 375 mg/m² en IV le Jour 1 du premier cycle, puis 500 mg/m² en IV toutes les 2 semaines pour 4 doses, puis toutes les 4 semaines pour 3 doses pour un total de 8 perfusions
 - La bendamustine à raison de 70 mg/m² (Jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours) en association avec le rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) le Jour 1 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles

Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel pour la délétion 17p (présence *versus* absence), l'indice de performance ECOG (0 ou 1 *versus* 2) et le nombre de traitements antérieurs (1 à 3 *versus* ≥ 4). Après une progression confirmée de la maladie, 35 patients randomisés ayant reçus, au choix de l'investigateur, l'association idélalisib plus rituximab ou l'association bendamustine plus rituximab sont

passés à Calquence. Le Tableau 12 résume les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion de la population de l'étude.

Tableau 12. Caractéristiques à l'inclusion des patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)

Caractéristique	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Âge, années ; médiane (min-max)	68 (32-89)	67 (34-90)
Hommes ; %	69,7	64,5
Caucasiens ; %	93,5	91,0
Indice de performance ECOG ; %		
0	37,4	35,5
1	50,3	51,0
2	12,3	13,5
Temps médian écoulé depuis le diagnostic (mois)	85,3	79,0
Masse tumorale volumineuse avec ganglions \geq 5 cm ; %	49,0	48,4
Nombre médian de traitements antérieurs pour la LLC (min-max)	1 (1-8)	2 (1-10)
Nombre de traitements antérieurs pour la LLC ; %		
1	52,9	43,2
2	25,8	29,7
3	11,0	15,5
≥ 4	10,3	11,6
Catégorie cytogénétique/FISH ; %		
Délétion 17p	18,1	13,5
Délétion 11q	25,2	28,4
Mutation de TP53	25,2	21,9
IGHV non muté	76,1	80,6
Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)	32,3	29,7
Stade Rai ; %		
0	1,3	2,6
I	25,2	20,6
II	31,6	34,8
III	13,5	11,6
IV	28,4	29,7

Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par un CRI d'après les critères IWCLL 2008 avec incorporation de la clarification pour la lymphocytose liée au traitement (Cheson 2012). Avec un suivi médian de 16,1 mois, la SSP indiquait une réduction statistiquement significative de 69 % du risque de décès ou de progression pour les patients du bras Calquence. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 13. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée sur la Figure 3.

Tableau 13. Résultats d'efficacité d'après les évaluations du CRI chez les patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)

	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PM, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Événements de décès (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,5 (14,0 ; 17,1)
HR [†] (IC 95 %)	0,31 (0,20 ; 0,49)	
Valeur de p	< 0,0001	
Estimation à 15 mois, % (IC 95 %)	82,6 (75,0 ; 88,1)	54,9 (45,4 ; 63,5)
Survie globale^a		
Événements de décès (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
HR (IC 95 %) [†]	0,84 (0,42 ; 1,66)	-
Meilleur taux de réponse globale* (RC + RCi + RPn + RP)**		
TRG, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(IC 95 %)	(74,4 ; 86,6)	(68,1 ; 81,6)
Valeur de p	0,2248	-
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durée de la réponse (DR)		
Médiane (IC 95 %), mois	NA	13,6 (11,9 ; NA)

IC = intervalle de confiance ; HR = *hazard ratio* ; NA = non atteinte ; RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec récupération incomplète de la numération sanguine ; RPn = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle ; PM = progression de la maladie

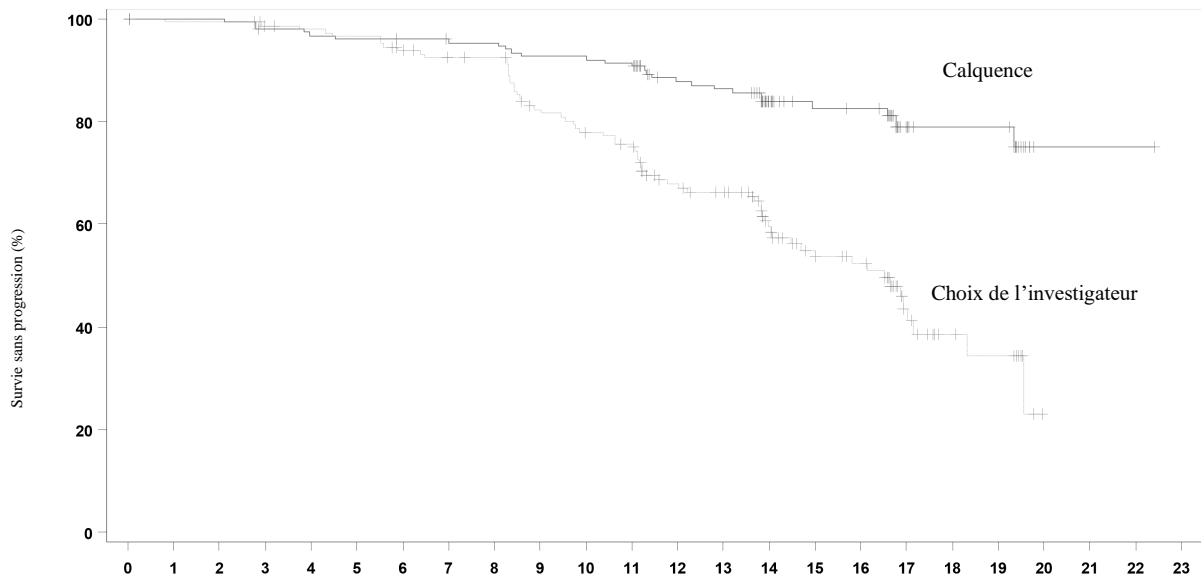
*D'après l'évaluation de l'IRC

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P < 0,6089 pour la SG.

**La RCi et la RPn ont des valeurs de 0.

[†]D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un CRI chez les patients atteints d'une LLC (Population ITT) (étude ASCEND)



Temps écoulé depuis la randomisation (mois)

Nombre de patients à risque																								
Mois	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Choix de l'investigateur	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Les résultats de SSP pour Calquence étaient cohérents dans les différents sous-groupes, y compris ceux à haut risque. Dans la population de patients atteints d'une LLC à haut risque (délétion 17p, délétion 11q, mutation de TP53 et IGHV non muté), le HR pour la SSP était de 0,27 (IC 95 % [0,17 ; 0,44]).

Tableau 14. Analyse en sous-groupes de la SSP évaluée par le CRI (Etude ASCEND)

	Calquence en monothérapie		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Tous les patients	155	0,30	(0,19 ; 0,48)
Del 17P			
Oui	28	0,21	(0,07 ; 0,68) (0,21 ; 0,54)
Non	127	0,33	
Mutation de TP53			
Oui	39	0,24	(0,11 ; 0,56) (0,20 ; 0,57)
Non	113	0,33	
Del 17P ou mutation de TP53			
Oui	45	0,21	(0,09 ; 0,48) (0,21 ; 0,61)
Non	108	0,36	
Mutation d'IGHV			
Muté	33	0,32	(0,11 ; 0,94) (0,19 ; 0,52)
Non muté	118	0,32	
Del 11q			
Oui	39	0,28	(0,11 ; 0,70) (0,19 ; 0,53)
Non	116	0,31	

	Calquence en monothérapie		
	N	Hazard Ratio	IC 95%
Caryotype complexe			
Oui	50	0,32	(0,16 ; 0,63) (0,12 ; 0,44)
Non	97	0,23	

Lors de l'analyse finale, avec un suivi médian de 46,5 mois pour Calquence et de 45,3 mois pour le traitement par IR/BR, une réduction de 72 % du risque de progression de la maladie ou de décès évalués par l'investigateur a été observée chez les patients dans le bras Calquence. La SSP médiane évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte pour Calquence et était de 16,8 mois pour l'IR/BR. Les résultats d'efficacité par évaluation des investigateurs (INV) sont présentés dans le Tableau 15. La courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par l'INV est présentée dans la Figure 4.

Tableau 15. Résultats d'efficacité à l'analyse finale selon les évaluations de l'INV chez les patients atteints de LLC (ASCEND)

	Calquence en monothérapie N = 155	Au choix de l'investigateur, idélalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab N = 155
Survie sans progression*		
Nombre d'événements (%)	62 (40,0)	119 (76,8)
PM, n (%)	43 (27,7)	102 (65,8)
Événements de décès (%)	19 (12,3)	17 (11,0)
Médiane (IC 95 %), mois	NA	16,8 (14,1 ; 22,5)
HR [†] (IC 95 %)	0,28 (0,20 ; 0,38)	
Survie globale^a		
Événements de décès (%)	41 (26,5)	54 (34,8)
HR (IC 95 %) [†]	0.69 (0.46 ; 1.04)	-

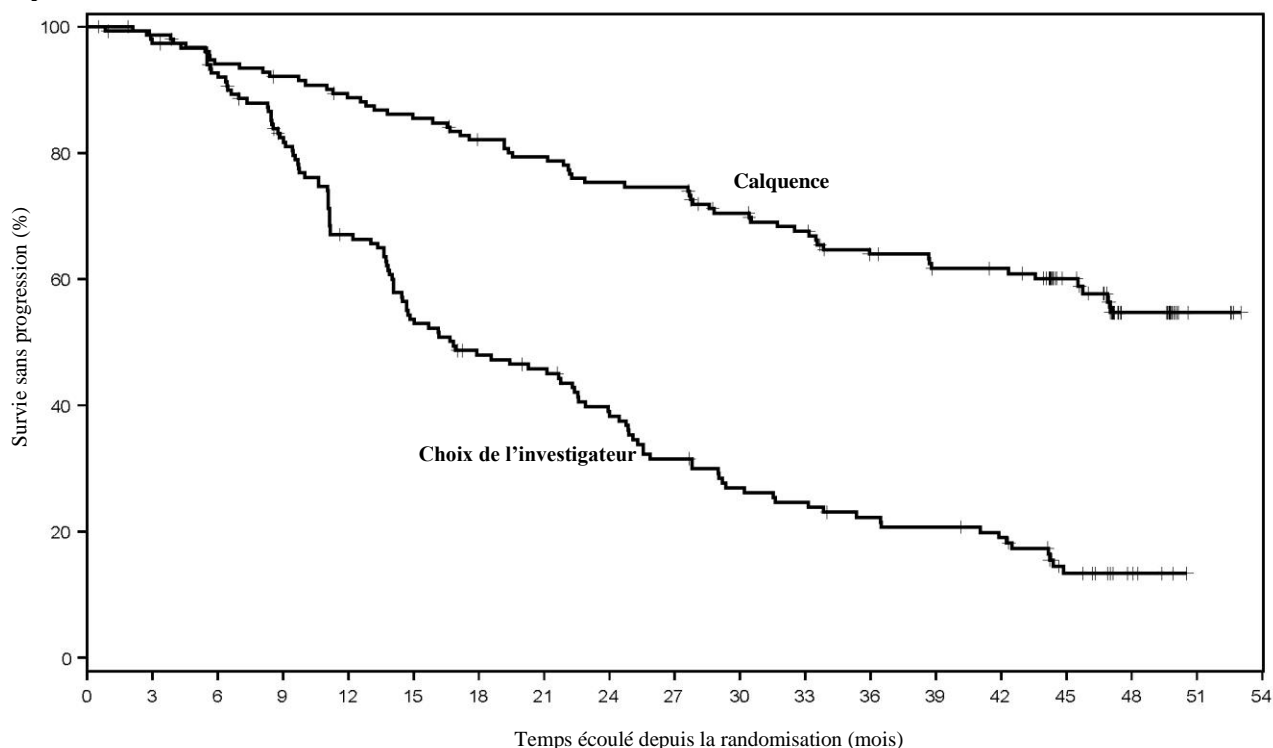
IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; NA = non atteinte ; PM = progression de la maladie

*D'après l'évaluation de l'INV.

^a La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des bras. P=0,0783 pour la SG.

[†]D'après un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié.

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un INV lors de l'analyse finale chez les patients atteints d'une LLC (étude ASCEND)



Mois	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Calquence	155	151	143	139	133	128	121	117	111	110	100	94	85	80	79	52	21	4	0
Choix de l'investigateur	155	147	138	118	95	76	66	62	52	42	35	32	28	26	23	12	5	0	

Les résultats de SSP évalués par les investigateurs lors de l'analyse finale pour Calquence étaient constants dans les différents sous-groupes, y compris pour les caractéristiques à haut risque et étaient cohérents avec l'analyse principale.

Patients atteints d'un LCM non précédemment traités

La tolérance et l'efficacité de Calquence chez les patients atteints d'un LCM non précédemment traités ont été évaluées dans ECHO, une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique. L'étude ECHO a inclus 598 patients âgés de 65 ans et plus atteints d'un LCM confirmé non précédemment traités.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans 2 bras pour recevoir :

- Bras Calquence plus bendamustine et rituximab (Calquence + BR) : Calquence 100 mg a été administré deux fois par jour à partir du jour 1 du Cycle 1, en continu. La bendamustine, 90 mg/m², a été administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes les jours 1 et 2 de chacun des six cycles de 28 jours ; et le rituximab, 375 mg/m², a été administré par voie intraveineuse le jour 1 de chacun des six cycles de 28 jours. Calquence + BR a été administré pendant un maximum de 6 cycles de traitement (traitement d'induction).
- Bras placebo plus bendamustine et rituximab (Placebo + BR) : Le placebo a été administré deux fois par jour à partir du jour 1 du Cycle 1, en continu. La bendamustine, 90 mg/m², a été administrée par voie intraveineuse pendant 30 minutes les jours 1 et 2 de chacun des six cycles de 28 jours ; et le rituximab, 375 mg/m², a été administré par voie intraveineuse le jour 1 de chacun des six cycles de 28 jours. Le placebo + BR a été administré pendant un maximum de 6 cycles de traitement (traitement d'induction).

Calquence ou le placebo a été administré en continu jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Après le traitement d'induction, les patients qui ont obtenu une réponse (RP ou RC) ont reçu une dose d'entretien de rituximab de 375 mg/m² le jour 1 de chaque cycle, pour un maximum de 12 doses supplémentaires jusqu'au Cycle 30. Les patients randomisés dans le bras placebo + BR, dont la maladie progressive était confirmée, étaient éligibles pour passer à une monothérapie par Calquence à la dose de 100 mg deux fois par jour jusqu'à leur deuxième progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La randomisation des patients a été stratifiée en fonction de la région géographique (Amérique du Nord versus Europe occidentale versus Autres) et du score MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) simplifié (0-3 versus 4-5 versus 6-11).

L'âge médian était de 71 ans (65-86), 70,7 % étaient des hommes, 78,3 % étaient caucasiens, 93,1 % avaient un statut de performance ECOG de 0-1. Le score MIPI simplifié était faible (0-3) chez 33,1 % des patients, intermédiaire (4-5) chez 42,8 % et élevé (6-11) chez 24,1 % des patients. Au total, 37,7 % des patients avaient une tumeur de taille ≥ 5 cm et 86 % étaient au stade IV d'Ann Arbor. Des variantes agressives de LCM telles que les formes blastoïdes et pléomorphes ont été observées chez 7,7 % et 5,5 % des patients respectivement. Au total, 47,8 % des patients présentaient un score de Ki-67 ≥ 30 %. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires pour les deux bras.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon la classification de Lugano de 2014 pour le lymphome non hodgkinien (LNH) chez les sujets atteints d'un LCM non précédemment traités. De plus, le taux de réponse global (TRG) a également été évalué par un CRI.

La SSP évaluée par le CRI a été évaluée après un suivi médian de 49,8 mois.

Avec 6 mois de suivi supplémentaires par rapport à l'analyse primaire de la SSP, et un suivi médian de 63,0 mois, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Au total, 218 décès ont été enregistrés : 105 (35,1 %) dans le bras Calquence + BR et 113 (37,8 %) dans le bras placebo + BR. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 16. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP sont présentées dans la Figure 5

Tableau 16. Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LCM non précédemment traités dans l'étude ECHO

	Calquence + BR N = 299	Placebo + BR N = 299
SSP évaluée par le CRI		
Médiane (IC 95 %)	66,4 (55,1 ; NE)	49,6 (36,0 ; 64,1)
HR (IC 95 %) (stratifié)*	0,73 (0,57 ; 0,94)	
Valeur de p‡	0,0160	
TRG évalué par le CRI		
RC + RP n (%)	272 (91,0)	263 (88,0)
IC 95%	87,3 ; 93,8	83,9 ; 91,3
RC n (%)	199 (66,6)	160 (53,5)
RP n (%)	73 (24,4)	103 (34,4)
Valeur de p	0,2196	-

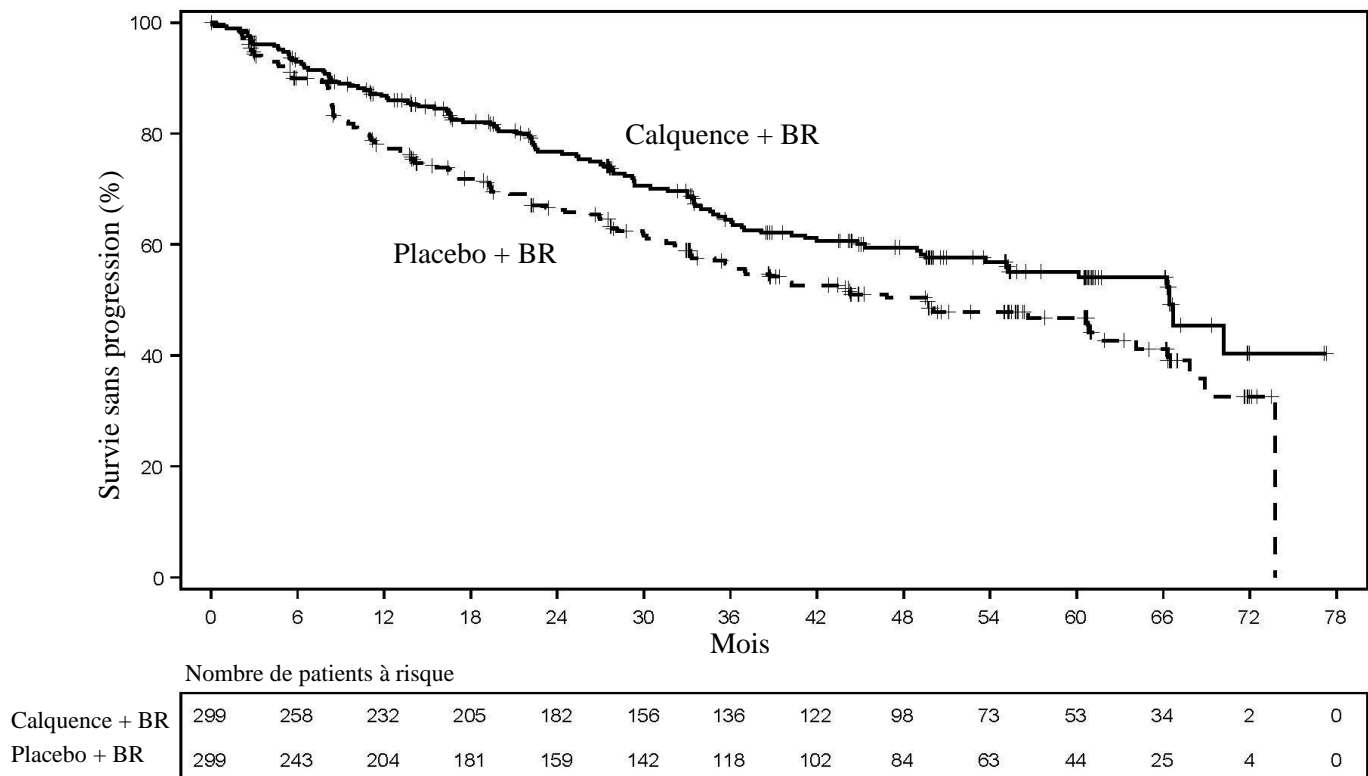
HR = hazard ratio, RC = réponse complète, PR = réponse partielle, NE = non évaluable

*Stratifié par facteurs de stratification de randomisation : régions géographiques (Amérique du Nord, Europe occidentale, Autres) et score MIPI simplifié (risque faible [0 à 3], risque intermédiaire [4 à 5], risque élevé [6 à 11]) tel que collecté via IXRS.

Estimation basée sur le modèle de risques proportionnels de Cox stratifié pour le rapport de risque (IC 95 %).

‡ Estimation basée sur un test de log-rank stratifié pour la valeur de p.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par le CRI chez les patients atteints de LCM non précédemment traités (étude ECHO)



Patients atteints de LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur

La sécurité et l'efficacité de CALQUENCE dans le LCM ont été évaluées dans une étude de phase 2 ouverte, multicentrique, mono-bras (ACE-LY-004) portant sur 124 patients précédemment traités. Tous les patients ont reçu CALQUENCE 100 mg par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'essai n'a pas inclus de patients ayant reçu un traitement antérieur avec des inhibiteurs de BTK ou de BCL-2. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) évalué par l'investigateur selon la classification de Lugano pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH). La durée de réponse (DR) était une mesure de résultat supplémentaire. Les résultats d'efficacité à l'analyse finale (54 mois) sont présentés dans le Tableau 17.

Lors de l'analyse finale, l'âge médian était de 68 ans (entre 42 et 90 ans), 79,8 % étaient des hommes et 74,2 % étaient caucasiens. A l'inclusion, 92,8 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 46,3 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (entre 1 et 5), dont 17,7 % avec une greffe de cellules souches antérieure. Les schémas thérapeutiques antérieurs les plus courants étaient à base de CHOP (51,6 %) et d'ARA-C (33,9 %). A l'inclusion, 37,1 % des patients avaient au moins une tumeur avec un diamètre maximal ≥ 5 cm, 72,6 % présentaient une atteinte extraganglionnaire, dont 50,8 % avec une atteinte de la moelle

osseuse. Le score MIPI simplifié (qui inclut l'âge, le score ECOG et la lactate déshydrogénase et le nombre de globules blancs de base) était intermédiaire chez 43,5 % et élevé chez 16,9 % des patients.

Tableau 17. TRG et DR chez les patients atteints de LCM à l'analyse finale 54 mois (étude ACE-LY-004)

	Évaluation de l'investigateur à 54 mois N = 124 n (%) (IC 95 %*)
Taux de réponse global (TRG)	
Taux de réponse global	101 (81,5 %) (73,5 ; 87,9)
Réponse complète	59 (47,6 %) (38,5 ; 56,7)
Réponse partielle	42 (33,9 %) (25,6 ; 42,9)
Non évaluable [†]	3 (2,4 %) (0,5 ; 6,9)
Durée de réponse (DR)	
Médiane (mois)	28,6 (17,5 ; 39,1)
IC = intervalle de confiance *Intervalle de confiance binomial exact à 95 %. [†] Comprend les sujets sans aucune évaluation adéquate de la maladie après l'inclusion.	

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Calquence dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des néoplasmes à cellules B matures (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862, a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients atteints d'hémopathies malignes B. La PK de l'acalabrutinib est proportionnelle à la dose, et l'acalabrutinib ainsi que l'ACP-5862 présentent une PK presque linéaire sur un intervalle de doses de 75 à 250 mg. La modélisation PK de population suggère que la PK de l'acalabrutinib et de l'ACP-5862 est similaire chez les patients atteints de différentes hémopathies malignes B. À la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour chez des patients atteints d'hémopathies malignes B (y compris LLC), les moyennes géométriques de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps quotidienne (ASC_{24h}) et de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre pour l'acalabrutinib étaient de 1 679 ng•h/mL et 438 ng/mL, respectivement, et pour l'ACP-5862, ces valeurs étaient de 4 166 ng•h/mL et 446 ng/mL, respectivement.

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

Absorption

Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) était de 0,2-3,0 heures pour l'acalabrutinib, et de 0,5-4,0 heures pour l'ACP-5862. La biodisponibilité absolue de Calquence était de 25 %.

Effet de la nourriture sur l'acalabrutinib

Chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique de 100 mg d'acalabrutinib sous forme de comprimé avec un repas riche en lipides et en calories (environ 918 calories, 59 grammes de glucides, 59 grammes de lipides et 39 grammes de protéines) n'a pas affecté l'ASC moyenne par rapport à l'administration à jeun. La C_{max} résultante a diminué de 54 % et le T_{max} a été allongé de 1 à 2 heures.

Distribution

La liaison réversible aux protéines plasmatiques humaines était de 99,4 % pour l'acalabrutinib et de 98,8 % pour l'ACP-5862. *In vitro*, le ratio moyen sang/plasma était de 0,8 pour l'acalabrutinib et de 0,7 pour l'ACP-5862. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ee}) était d'environ 34 L pour l'acalabrutinib.

Biotransformation/métabolisme

In vitro, l'acalabrutinib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A, et dans une moindre mesure par conjugaison au glutathion et hydrolyse de la fonction amide. L'ACP-5862 est le principal métabolite mis en évidence dans le plasma, celui-ci ayant ensuite été principalement métabolisé par oxydation médiée par le CYP3A, et la moyenne géométrique de son exposition (ASC) était de 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'acalabrutinib. L'ACP-5862 est environ 50 % moins puissant que l'acalabrutinib en termes d'inhibition de la BTK.

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

Les études *in vitro* indiquent que l'ACP-5862 n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4/5, l'UGT1A1 ni l'UGT2B7 aux concentrations cliniquement pertinentes et qu'il ne devrait pas affecter la clairance des substrats de ces CYP.

Interactions avec les protéines de transport

Les études *in vitro* indiquent que l'acalabrutinib et l'ACP-5862 sont des substrats de la P-gp et de la BCRP. La co-administration avec des inhibiteurs de la BCRP est cependant peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. La co-administration avec un inhibiteur de l'OATP1B1/1B3 (600 mg de rifampicine en dose unique) a multiplié la C_{max} et l'ASC de l'acalabrutinib respectivement par 1,2 et 1,4 (N = 24, sujets sains), ce qui n'est pas cliniquement pertinent.

L'acalabrutinib et l'ACP-5862 n'inhibent pas la P-gp, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT2, l'OATP1B1, l'OATP1B3 et la MATE2-K aux concentrations cliniquement pertinentes. L'acalabrutinib peut inhiber la BCRP intestinale, tandis que l'ACP-5862 peut inhiber la MATE1 aux concentrations cliniquement pertinentes (voir rubrique 4.5). L'acalabrutinib n'inhibe pas la MATE1, tandis que l'ACP-5862 n'inhibe pas la BCRP aux concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

Après une dose unique par voie orale de 100 mg d'acalabrutinib sous forme de comprimé, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de l'acalabrutinib était de 1,4 heure. La $t_{1/2}$ du métabolite actif, l'ACP-5862, était de 6,6 heures.

La clairance orale apparente (CL/F) moyenne était de 134 L/h pour l'acalabrutinib et de 22 L/h pour l'ACP-5862 chez les patients atteints d'hémopathies malignes B.

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'acalabrutinib radiomarqué au [^{14}C] chez des sujets sains, 84 % de la dose a été retrouvée dans les fèces et 12 % dans les urines, moins de 2 % de la dose ayant été excrétée sous forme inchangée.

Populations particulières

D'après une analyse PK de population, l'âge (> 18 ans), le sexe, l'origine ethnique (Caucasiens, Afro-Américains) et le poids corporel n'ont pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la PK de l'acalabrutinib et de son métabolite actif, l'ACP-5862.

Population pédiatrique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec Calquence chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale de l'acalabrutinib est minime. Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la PK chez 408 sujets atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe compris entre 60 et 89 mL/min/1,73 m² d'après l'équation MDRD), 109 sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m²) *versus* 192 sujets présentant une fonction rénale normale (DFGe supérieur ou égal à 90 mL/min/1,73 m²). La pharmacocinétique de l'acalabrutinib n'a pas été caractérisée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 29 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Les patients présentant des taux de créatinine correspondant à plus de 2,5 fois la LSN de l'établissement n'ont pas été inclus dans les études cliniques (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'acalabrutinib est métabolisé dans le foie. Dans des études spécifiques de l'insuffisance hépatique (IH), par rapport aux sujets présentant une fonction hépatique normale (N = 6), l'exposition (ASC) à l'acalabrutinib a été multipliée par 1,9 ; 1,5 et 5,3 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 6) (Child-Pugh A), modérée (N = 6) (Child-Pugh B) et sévère (N = 8) (Child-Pugh C), respectivement. Les sujets du groupe IH modérée n'ont cependant pas été significativement affectés au niveau des marqueurs de la capacité d'élimination des médicaments, donc l'effet de l'insuffisance hépatique modérée a probablement été sous-estimé dans cette étude. D'après une analyse PK de population, aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (N = 79) ou modérée (N = 6) (bilirubine totale comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN avec ou sans élévation d'ASAT) et les sujets présentant une fonction hépatique normale (N = 613) (taux de bilirubine totale et d'ASAT inférieurs à la LSN) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'acalabrutinib.

Génotoxicité/mutagénicité/phototoxicité

L'acalabrutinib s'est révélé non mutagène dans un test de mutation réverse sur bactéries, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* et un test *in vivo* du micronoyau dans la moelle osseuse chez la souris.

Sur la base de tests de phototoxicité utilisant la lignée cellulaire 3T3 *in vitro*, l'acalabrutinib est considéré comme présentant un faible risque de phototoxicité chez l'homme.

Toxicité en administration répétée

Chez le rat, des anomalies microscopiques d'intensité minime à légère ont été observées au niveau du pancréas (hémorragie/pigment/inflammation/fibrose au niveau des îlots) à tous les niveaux de dose. Des anomalies non indésirables d'intensité minime à légère ont été observées au niveau des reins (basophilie tubulaire, régénération tubulaire et inflammation) dans des études d'une durée allant jusqu'à 6 mois, avec une dose sans effet toxique observable (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) de 30 mg/kg/jour chez le rat. Les expositions moyennes (ASC) à la NOAEL chez les rats mâles et femelles correspondent respectivement à 0,6 et 1 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. La plus faible dose entraînant un effet toxique observable (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL) à laquelle des anomalies rénales (dégénérescence tubulaire modérée) et hépatiques (nécrose hépatocytaire individuelle) réversibles ont été observées dans l'étude de toxicité chronique conduite chez le rat était de 100 mg/kg/jour et a donné une marge d'exposition correspondant à 4,2 fois l'exposition clinique à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans des études d'une durée de 9 mois conduites chez le chien, la NOAEL était de 10 mg/kg/jour, soit une exposition correspondant à 3 fois l'ASC clinique à la dose recommandée. Une dégénérescence tubulaire rénale minime, de légères diminutions du poids splénique et des diminutions transitoires minimales à légères de la masse érythrocytaire ainsi que des augmentations des taux d'ALAT et de PAL ont été observées à 30 mg/kg/jour (9 fois l'ASC clinique) chez le chien. Des toxicités cardiaques chez le rat (hémorragie, inflammation et nécrose au niveau du myocarde) et chez le chien (inflammation périvasculaire/vasculaire) ont été observées uniquement chez les animaux morts pendant les études à des doses supérieures à la dose maximale tolérée (*maximum tolerated dose*, MTD). Les expositions chez les rats et les chiens présentant des anomalies cardiaques correspondaient respectivement à au moins 6,8 fois et 25 fois l'ASC clinique. La réversibilité des anomalies cardiaques n'a pas pu être évaluée car ces anomalies ont uniquement été observées aux doses supérieures à la MTD.

Toxicité sur la reproduction

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles ou femelles à des expositions correspondant à 10 ou 9 fois l'ASC clinique à la dose recommandée, respectivement.

Aucun effet n'a été observé sur le développement embryon-fœtal et la survie chez les rates gravides à des expositions correspondant à environ 9 fois l'ASC observée chez les patients à la dose recommandée de 100 mg deux fois par jour. Dans deux études de la reproduction conduite chez le rat, une dystocie (mise bas prolongée/difficile) a été observée à des expositions correspondant à > 2,3 fois l'exposition clinique à 100 mg deux fois par jour. La présence de l'acalabrutinib et de son métabolite actif a été confirmée dans le

plasma fœtal des rats. L'acalabrutinib et son métabolite actif étaient présents dans le lait de rates allaitantes.

Dans une étude embryo-fœtale conduite chez des lapines gravides, une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification ont été observés aux niveaux d'exposition ayant produit une toxicité maternelle, correspondant à 2,4 fois l'ASC chez l'être humain à la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463)
Stéarylefumarate de sodium

Enrobage des comprimés

Hypromellose (E464)
Copovidone
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Triglycérides à chaîne moyenne
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium avec symboles du soleil/de la lune, contenant 8 ou 10 comprimés pelliculés. Boîtes de 56 ou 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1479/003
EU/1/20/1479/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 Novembre 2020
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE 100 MG GELULE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Calquence 100 mg gélules
acalabrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélules
56 gélules
60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Avaler la gélule entière.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1479/001 56 gélules
EU/1/20/1479/002 60 gélules

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

calquence

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE 100 MG GELULE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CALQUENCE 100 mg gélules
acalabrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Symbole Soleil/Lune

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE 100 MG COMPRIME****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Calquence 100 mg comprimés pelliculés
acalabrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'acalabrutinib (sous forme de maléate d'acalabrutinib).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Avaler le comprimé en entier.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1479/003 56 comprimés pelliculés
EU/1/20/1479/004 60 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

calquence

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE 100 MG COMPRIME

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CALQUENCE 100 mg comprimés
acalabrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Symbole Soleil/Lune

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Calquence 100 mg gélules acalabrutinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence
3. Comment prendre Calquence
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Calquence
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Calquence

- Calquence contient la substance active « acalabrutinib ».
- Il appartient à une classe de médicaments appelée « inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».

Dans quels cas Calquence est-il utilisé

Calquence est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

La LLC est un cancer qui touche des globules blancs appelés « lymphocytes B » (ou « cellules B »). Ces cellules font partie du système immunitaire (défenses de l'organisme).

Calquence est utilisé pour traiter les adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM).

Le LCM est un type de cancer du sang qui affecte les ganglions lymphatiques.

Comment agit Calquence

Calquence agit en bloquant la BTK, une protéine présente dans l'organisme et qui aide ces cellules cancéreuses à se développer et à survivre. En bloquant la BTK, Calquence aide à détruire les cellules cancéreuses et à en réduire le nombre, ce qui permet de ralentir l'aggravation de la maladie.

Si vous avez des questions concernant la manière dont Calquence agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence

Ne prenez jamais Calquence

- si vous êtes allergique à l'acalabrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence si vous :

- Avez eu des bleus ou des saignements inhabituels ou prenez des médicaments qui augmentent le risque de saignement (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez une infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une. Votre médecin pourra arrêter le traitement par Calquence avant et après une intervention médicale, chirurgicale ou dentaire.
- Avez eu une hépatite B (infection du foie), car Calquence pourrait réactiver l'hépatite B. Votre médecin recherchera des signes de réapparition de cette infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez ou avez eu des battements cardiaques irréguliers (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Consultez votre médecin si vous observez une nouvelle lésion ou une modification de l'aspect de la peau, car vous présentez un risque élevé de cancer cutané. (voir rubrique 4). Utilisez une protection solaire et faites régulièrement des examens de la peau.

Votre médecin vérifiera le nombre de vos cellules sanguines si nécessaire pendant le traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Calquence

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Antibiotiques utilisés pour les infections bactériennes, tels que la clarithromycine
- Médicaments utilisés pour les infections dues à des champignons, tels que le posaconazole, l'itraconazole et le voriconazole
- Le kétoconazole, un médicament utilisé pour le syndrome de Cushing (une maladie dans laquelle l'organisme produit une quantité trop importante d'une hormone appelée cortisol)
- Médicaments utilisés pour les infections par le VIH, tels que l'indinavir et le ritonavir
- Médicaments utilisés pour l'hépatite C, tels que le télaprévir
- La rifampicine, un antibiotique utilisé pour les infections bactériennes (tuberculose)
- L'ergotamine, un médicament utilisé pour les migraines
- Le conivaptan, un médicament utilisé pour l'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)
- La metformine, un médicament utilisé pour l'hyperglycémie (taux élevé de glucose dans le sang)

- La ciclosporine, un médicament utilisé pour prévenir les rejets d'organe
- Médicaments utilisés pour les convulsions ou l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- Le pimozide, un médicament utilisé pour le syndrome de Gilles de la Tourette (une maladie qui provoque des vocalisations et des mouvements incontrôlés)
- Le millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour la dépression
- La théophylline, un médicament utilisé pour la respiration sifflante, l'essoufflement et l'oppression thoracique
- Médicaments utilisés pour diminuer l'acidité gastrique :
 - Antiacides, tels que le carbonate de calcium. Prenez Calquence 2 heures avant ou 2 heures après ces médicaments
 - Antihistaminiques H2, tels que la ranitidine et la famotidine. Prenez Calquence 2 heures avant ou 10 heures après ces médicaments
 - Inhibiteurs de la pompe protons, tels que l'oméprazole. Évitez de prendre ces médicaments avec votre traitement par Calquence
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la colite ulcéreuse, qui sont provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire.
 - Ce médicament doit être pris au moins 6 heures avant ou après Calquence.

Médicaments qui augmentent le risque de saignement

Calquence peut vous faire saigner plus facilement. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent le risque de saignement :

- Les antiagrégants plaquettaires (qui agissent contre la formation des caillots sanguins) comme l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel
- Les anticoagulants (qui fluidifient le sang) comme la warfarine ou l'énoxaparine

Grossesse

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Calquence si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. En effet, Calquence pourrait nuire à votre enfant à naître.

Allaitement

N'allaitez pas pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après votre dernière dose de Calquence. On ne sait pas si Calquence passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Calquence ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant votre traitement par Calquence, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

Calquence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Calquence

Calquence ne vous sera prescrit que par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Veillez à toujours prendre Calquence en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Selon votre type de cancer, Calquence peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

Quelle quantité prendre

- La dose habituelle est de 1 gélule (100 mg) deux fois par jour. Prenez les doses à environ 12 heures d'intervalle.

Comment prendre ce médicament

- Avalez la gélule entière avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour.
- Ne mâchez pas, ne dissolvez pas et n'ouvrez pas les gélules car cela pourrait modifier la vitesse d'absorption du médicament dans l'organisme.
- Vous pouvez prendre Calquence au cours ou en dehors des repas.
- Pour savoir quand vous avez pris votre dernière gélule de Calquence, examinez la plaquette. Les symboles qui y figurent vous aideront à prendre votre dose au bon moment - un soleil pour la dose du matin et une lune pour la dose du soir.

Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez à l'hôpital le plus proche immédiatement. Prenez les gélules et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre une dose

- Si moins de 3 heures se sont écoulées après l'heure habituelle de la prise de votre médicament, prenez la dose oubliée immédiatement. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si plus de 3 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise de votre médicament, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Calquence pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Cessez de prendre Calquence et consultez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Effets indésirables graves très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- Des saignements à différents endroits, notamment au niveau de la peau, de l'intestin et du cerveau. Les symptômes peuvent être des selles noires ou contenant du sang, urines de couleur rose ou marron, saignements de nez, bleus, saignement inexplicable, vomissements ou crachats de sang, étourdissements, faiblesse, confusion.
- Des infections. Les signes peuvent comprendre de la fièvre, des frissons, une sensation de faiblesse ou de confusion, de la toux, de l'essoufflement.
[La pneumonie, un **effet indésirable très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) ou les infections à Aspergillus, un **effet indésirable peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)].

Effets indésirables graves fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Fréquence cardiaque rapide, sensation de battements cardiaques manquants, pouls faible ou irrégulier, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, gêne thoracique ou essoufflement (signes de troubles du rythme cardiaque, désignés par les termes « fibrillation auriculaire » et « flutter »).
- Fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, battements cardiaques irréguliers, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle ou des douleurs musculaires ou articulaires. Il peut s'agir de symptômes du syndrome de lyse tumorale (SLT) - une maladie causée par la dégradation rapide des cellules cancéreuses.

Autres effets indésirables :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- douleurs musculaires ou articulaires
- céphalées
- éruption cutanée
- sentiment de fatigue (fatigue), de faiblesse ou de manque d'énergie
- mal à l'estomac (nausées), vomissements, douleurs d'estomac, constipation (selles peu fréquentes ou difficiles à évacuer), diarrhée (selles fréquentes ou molles)
- diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) ou diminution du nombre de cellules qui aident à la coagulation du sang (plaquettes).
- pression artérielle élevée
- étourdissements
- céphalées, pression au niveau des yeux, du nez ou des joues (sinusite)
- mal de gorge et nez qui coule (rhinopharyngite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection urinaire (douleur ou sensation de brûlure lors du passage de l'urine)
- nouveaux cancers, y compris des cancers de la peau, peuvent apparaître au cours du traitement par Calquence (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence ? »)
- herpès

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) dans les analyses sanguines [lors de l'association avec certains médicaments pour traiter le lymphome à cellules du manteau (LCM)].
- bronchite
- fièvre, frissons, faiblesse, confusion, vomissements et coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse) - il pourrait s'agir de signes de réactivation de l'hépatite B (une infection du foie).
- Inflammation des poumons (pneumopathie)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de la vue - il peut s'agir de signes d'une infection cérébrale grave (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP)
- lymphocytose (une quantité de lymphocytes, un type de globules blancs, plus élevée que la normale dans le sang).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets

indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Calquence

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Calquence

La substance active est l'acalabrutinib. Chaque gélule contient 100 mg d'acalabrutinib.

Les autres composants sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs partiellement pré-gélatinisé, stéarate de magnésium (E470b) et carboxyméthylamidon sodique (voir rubrique 2 « Calquence contient du sodium »).
- Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et carmin d'indigo (E132).
- Encre d'impression : gomme-laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et hydroxyde d'ammonium.

Comment se présente Calquence et contenu de l'emballage extérieur

Calquence est une gélule de 20 mm dotée d'un corps jaune et d'une coiffe bleue, portant l'inscription « ACA 100 mg » en noir.

Calquence est fourni en plaquettes en aluminium contenant 6 ou 8 gélules. Chaque boîte contient 56 ou 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

Notice : Information du patient

Calquence 100 mg comprimés pelliculés acalabrutinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence
3. Comment prendre Calquence
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Calquence
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Calquence et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Calquence

- Calquence contient la substance active « acalabrutinib ».
- Il appartient à une classe de médicaments appelée « inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ».

Dans quels cas Calquence est-il utilisé

Calquence est utilisé pour traiter les adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

La LLC est un cancer qui touche des globules blancs appelés « lymphocytes B » (ou « cellules B »). Ces cellules font partie du système immunitaire (défenses de l'organisme).

Calquence est utilisé pour traiter les adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM).

Le LCM est un type de cancer du sang qui affecte les ganglions lymphatiques.

Comment agit Calquence

Calquence agit en bloquant la BTK, une protéine présente dans l'organisme et qui aide ces cellules cancéreuses à se développer et à survivre. En bloquant la BTK, Calquence aide à détruire les cellules cancéreuses et à en réduire le nombre, ce qui permet de ralentir l'aggravation de la maladie.

Si vous avez des questions concernant la manière dont Calquence agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence

Ne prenez jamais Calquence

- si vous êtes allergique à l'acalabrutinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre Calquence si vous :

- Avez eu des bleus ou des saignements inhabituels ou prenez des médicaments qui augmentent le risque de saignement (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez une infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez récemment subi une intervention chirurgicale ou devez en subir une. Votre médecin pourra arrêter le traitement par Calquence avant et après une intervention médicale, chirurgicale ou dentaire.
- Avez eu une hépatite B (infection du foie), car Calquence pourrait réactiver l'hépatite B. Votre médecin recherchera des signes de réapparition de cette infection (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).
- Avez ou avez eu des battements cardiaques irréguliers (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Consultez votre médecin si vous observez une nouvelle lésion ou une modification de l'aspect de la peau, car vous présentez un risque élevé de cancer cutané. (voir rubrique 4). Utilisez une protection solaire et faites régulièrement des examens de la peau.

Votre médecin vérifiera le nombre de vos cellules sanguines si nécessaire pendant le traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette catégorie d'âge.

Autres médicaments et Calquence

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Antibiotiques utilisés pour les infections bactériennes, tels que la clarithromycine
- Médicaments utilisés pour les infections dues à des champignons, tels que le posaconazole, l'itraconazole et le voriconazole
- Le kétoconazole, un médicament utilisé pour le syndrome de Cushing (une maladie dans laquelle l'organisme produit une quantité trop importante d'une hormone appelée cortisol)
- Médicaments utilisés pour les infections par le VIH, tels que l'indinavir et le ritonavir
- Médicaments utilisés pour l'hépatite C, tels que le télaprévir
- La rifampicine, un antibiotique utilisé pour les infections bactériennes (tuberculose)
- L'ergotamine, un médicament utilisé pour les migraines
- Le conivaptan, un médicament utilisé pour l'hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang)
- La metformine, un médicament utilisé pour l'hyperglycémie (taux élevé de glucose dans le sang)

- La ciclosporine, un médicament utilisé pour prévenir les rejets d'organe
- Médicaments utilisés pour les convulsions ou l'épilepsie, tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- Le pimozide, un médicament utilisé pour le syndrome de Gilles de la Tourette (une maladie qui provoque des vocalisations et des mouvements incontrôlés)
- Le millepertuis, un médicament à base de plantes utilisé pour la dépression
- La théophylline, un médicament utilisé pour la respiration sifflante, l'essoufflement et l'oppression thoracique
- Le méthotrexate, un médicament utilisé pour des maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la colite ulcéreuse, qui sont provoquées par un dysfonctionnement du système immunitaire.
 - Ce médicament doit être pris au moins 6 heures avant ou après Calquence.

Vous pouvez prendre les comprimés de Calquence avec des médicaments utilisés pour diminuer l'acidité gastrique tels que les antiacides (carbonate de calcium), les antihistaminiques H2 (ranitidine et famotidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole).

Médicaments qui augmentent le risque de saignement

Calquence peut vous faire saigner plus facilement. Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez d'autres médicaments qui augmentent le risque de saignement :

- Les antiagrégants plaquettaires (qui agissent contre la formation des caillots sanguins) comme l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel
- Les anticoagulants (qui fluidifient le sang) comme la warfarine ou l'énoxaparine

Grossesse

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Calquence si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. En effet, Calquence pourrait nuire à votre enfant à naître.

Allaitement

N'allaitez pas pendant le traitement par Calquence et pendant 2 jours après votre dernière dose de Calquence. On ne sait pas si Calquence passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Calquence ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, si vous ressentez des étourdissements, une faiblesse ou une fatigue pendant votre traitement par Calquence, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

Calquence contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Calquence

Calquence ne vous sera prescrit que par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Veillez à toujours prendre Calquence en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre infirmier/ère en cas de doute.

Selon votre type de cancer, Calquence peut être administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

Quelle quantité prendre

- La dose habituelle est de 1 comprimé (100 mg) deux fois par jour. Prenez les doses à environ 12 heures d'intervalle.

Comment prendre ce médicament

- Avalez le comprimé entier avec de l'eau à peu près à la même heure chaque jour.
- Ne mâchez pas, n'écrasez pas, ne dissolvez pas et ne divisez pas les comprimés.
- Vous pouvez prendre Calquence au cours ou en dehors des repas.
- Pour savoir quand vous avez pris votre dernier comprimé de Calquence, examinez la plaquette. Les symboles qui y figurent vous aideront à prendre votre dose au bon moment - un soleil pour la dose du matin et une lune pour la dose du soir.

Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Calquence que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou allez à l'hôpital le plus proche immédiatement. Prenez les comprimés et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre une dose

- Si moins de 3 heures se sont écoulées après l'heure habituelle de la prise de votre médicament, prenez la dose oubliée immédiatement. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si plus de 3 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de la prise de votre médicament, sautez la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Calquence pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Cessez de prendre Calquence et consultez un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous présentez l'un des symptômes suivants :

Effets indésirables graves très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

- Des saignements à différents endroits, notamment au niveau de la peau, de l'intestin et du cerveau. Les symptômes peuvent être des selles noires ou contenant du sang, urines de couleur rose ou marron, saignements de nez, bleus, saignement inexpliqué, vomissements ou crachats de sang, étourdissements, faiblesse, confusion.
- Des infections. Les signes peuvent comprendre de la fièvre, des frissons, une sensation de faiblesse ou de confusion, de la toux, de l'essoufflement.
[La pneumonie, un **effet indésirable très fréquent** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) ou les infections à Aspergillus, un **effet indésirable peu fréquent** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)].

Effets indésirables graves fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Fréquence cardiaque rapide, sensation de battements cardiaques manquants, pouls faible ou irrégulier, étourdissements, sensation d'être sur le point de s'évanouir, gêne thoracique ou essoufflement (signes de troubles du rythme cardiaque, désignés par les termes « fibrillation auriculaire » et « flutter »).
- Fièvre, frissons, nausées, vomissements, confusion, essoufflement, convulsions, battements cardiaques irréguliers, urines foncées ou troubles, fatigue inhabituelle ou des douleurs musculaires ou

articulaires. Il peut s'agir de symptômes du syndrome de lyse tumorale (SLT) - une maladie causée par la dégradation rapide des cellules cancéreuses.

Autres effets indésirables :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) :

- douleurs musculaires ou articulaires
- céphalées
- éruption cutanée
- sentiment de fatigue (fatigue), de faiblesse ou de manque d'énergie
- mal à l'estomac (nausées), vomissements, douleurs d'estomac, constipation (selles peu fréquentes ou difficiles à évacuer), diarrhée (selles fréquentes ou molles)
- diminution du nombre de globules rouges, diminution du nombre de neutrophiles (un type de globules blancs) ou diminution du nombre de cellules qui aident à la coagulation du sang (plaquettes)
- pression artérielle élevée
- étourdissements
- céphalées, pression au niveau des yeux, du nez ou des joues (sinusite)
- mal de gorge et nez qui coule (rhinopharyngite)
- infection des voies aériennes supérieures
- infection urinaire (douleur ou sensation de brûlure lors du passage de l'urine)
- nouveaux cancers, y compris des cancers de la peau, peuvent apparaître au cours du traitement par Calquence (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Calquence ? »)
- herpès

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase) dans les analyses sanguines [lors de l'association avec certains médicaments pour traiter le lymphome à cellules du manteau (LCM)].
- bronchite
- fièvre, frissons, faiblesse, confusion, vomissements et coloration jaune de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse) - il pourrait s'agir de signes de réactivation de l'hépatite B (une infection du foie).
- Inflammation des poumons (pneumopathie)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés à marcher ou perte de la vue - il peut s'agir de signes d'une infection cérébrale grave (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP)
- lymphocytose (une quantité de lymphocytes, un type de globules blancs, plus élevée que la normale dans le sang).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Calquence

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Calquence

La substance active est l'acalabrutinib. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'acalabrutinib (sous forme de maléate d'acalabrutinib).

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463) et stéaryl fumarate de sodium (voir rubrique 2 « Calquence contient du sodium »).
- Enrobage du comprimé : hypromellose (E464), copovidone, dioxyde de titane (E171), macrogol, triglycérides à chaîne moyenne, oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Calquence et contenu de l'emballage extérieur

Calquence est un comprimé orange, d'une taille de 7,5 x 13 mm, ovale, biconvexe, portant l'inscription « ACA 100 » sur une face et lisse sur l'autre.

Calquence est fourni en plaquettes en aluminium contenant 8 ou 10 comprimés pelliculés. Sur chaque plaquette figurent des symboles soleil/lune pour vous aider à prendre votre dose au bon moment - le soleil pour la dose du matin et la lune pour la dose du soir. Les plaquettes soleil et lune contiennent le même médicament. Chaque boîte contient 56 ou 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>