

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **IMBRUVICA** (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK)

**Progrès thérapeutique modéré dans la leucémie lymphoïde chronique en deuxième ligne et plus, et en première ligne en cas de délétion 17p ou mutation TP53**

**Progrès thérapeutique mineur dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire**

#### L'essentiel

IMBRUVICA a l'AMM dans 2 indications :

- le traitement des adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée ;  
- le traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

En traitement de la LLC, en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, IMBRUVICA a montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale par rapport à ARZERRA (ofatumumab). En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des patients ayant une délétion 17p ou mutation TP53, les données d'efficacité sont limitées.

Dans le LCM en rechute ou réfractaire, l'apport thérapeutique a été observé dans une étude non comparative fondée sur le taux de réponse globale, après 2 échecs ou plus, IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire.

#### Stratégie thérapeutique

##### Dans la LLC

La décision de traiter un patient atteint de LLC dépend de son état général (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence ou non de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, mutation TP53 ou del17p...). Les cas de LLC les plus nombreux, c'est-à-dire les stades A (Binet) ou 0, I et II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique. L'existence d'une mutation del17p confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines. Le traitement fait donc appel en première ligne de traitement à alemtuzumab (MABCAMPATH), disponible en ATU. Les traitements de référence de la LLC en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement sont ofatumumab (ARZERRA) ainsi que les immuno-chimiothérapies (bendamustine-rituximab, fludarabine-cyclophosphamide-rituximab). L'autogreffe de cellules souches est une option thérapeutique, notamment chez des sujets jeunes. ZYDELIG (idelalisib), en association à rituximab, a une indication superposable à celle d'IMBRUVICA dans la LLC.

##### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou d'une mutation TP53, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.

Dans les autres cas de LLC, IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab.

##### Dans le LCM

La prise en charge du LCM dépend de son caractère agressif. Il n'existe actuellement pas de réel consensus des patients en rechute. TORISEL est une alternative thérapeutique après échec à au moins 2 traitements antérieurs.

##### Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

## Données cliniques

### ■ Dans la LLC

Une étude randomisée ouverte a comparé ibrutinib à ofatumumab chez 391 patients ayant une LLC en rechute ou réfractaire. La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 8,1 mois dans le groupe traité par ofatumumab et non atteinte dans le groupe traité par ibrutinib après un suivi médian de 9,4 mois. Dans le sous-groupe des patients ayant une del17p où l'effectif était faible (n=127), la médiane de survie sans progression a été de 5,8 mois dans le groupe ofatumumab et non atteinte dans le groupe ibrutinib (HR=0,247 ; (IC<sub>95%</sub> [0,136 ; 0,450])).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes compte tenu du faible nombre d'événements. L'analyse de la survie globale a montré une réduction du risque de décès de 57% chez les patients du groupe ibrutinib par rapport à ceux du groupe ofatumumab (HR=0,434 ; IC<sub>95%</sub> [0,24 ; 0,79], p=0,0049).

Les données d'efficacité d'ibrutinib en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de la LLC en présence de la délétion 17p ou mutation TP53 sont très limitées (n=2) et issues d'une étude de phase II non comparative.

Les arrêts de traitements ont été peu fréquents (<10%).

Les événements indésirables de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble des études cliniques ont été d'ordre hématologique (neutropénie entre 13 et 16%, thrombopénie entre 5 et 10%, anémie entre 5 et 10% et hémorragies), digestif (diarrhée entre 2 et 5%) et cardiaque (hypertension artérielle entre 2 et 8% et fibrillation auriculaire entre 3 et 5%).

### ■ Dans le LCM

Une étude non comparative a évalué l'ibrutinib chez 115 patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 67,6% dont 20,7% de réponse complète et 46,8% de réponse partielle après un suivi médian de 15,3 mois. La durée médiane de la réponse (complète ou partielle) a été de 17,5 mois. Après un suivi médian de 26,7 mois, le bénéfice a été observé aussi en termes de taux de réponse globale (66,7% dont 22,5% de réponse complète). La médiane de survie sans progression a été de 13 mois et celle de la survie globale de 22,5 mois.

Bien qu'il soit un comparateur pertinent, il n'y a pas de donnée comparative versus TORISEL (temsirolimus).

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par IMBRUVICA est important.
- IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.
- IMBRUVICA en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2015 (CT-14012) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »