

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

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

#### En traitement de la macroglobulinémie de Waldenström :

- Progrès thérapeutique mineur en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus
- Intérêt clinique insuffisant en 1<sup>ère</sup> ligne

#### L'essentiel

- ▶ IMBRUVICA a l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
- ▶ En traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la macroglobulinémie de Waldenström, l'apport thérapeutique a été observé dans une étude non comparative fondée sur le taux de réponse globale. En 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, les données d'efficacité ne sont pas disponibles.

#### Stratégie thérapeutique

- Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne de la macroglobulinémie de Waldenström est fondé sur une association du rituximab à une chimiothérapie notamment par analogues de purine (fludarabine ou cladribine) ou par bortézomib. Chez les patients ne pouvant recevoir une chimiothérapie, une monothérapie par rituximab est une option thérapeutique.
- Dans la maladie récidivante le choix du rituximab / chimiothérapie dépend du traitement antérieur. Si le patient a été traité d'abord avec du rituximab en association à des agents alkylants (schéma dexaméthasone, cyclophosphamide et rituximab), le traitement de rechute peut être du rituximab en association à la bendamustine, du bortézomib ou à des analogues de purine.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
La monothérapie par IMBRUVICA est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus chez les adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

#### Données cliniques

- Une étude de phase II non comparative a inclus 63 patients atteints de cette maladie et en échec à au moins un traitement antérieur. IMBRUVICA a été administré par voie orale à la dose de 420 mg, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Quarante-huit sujets (76,2%) présentaient un score IPSSWM (International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia, ce score a été conçu pour prédire la survie après un traitement de première intention chez des patients symptomatiques) intermédiaire ou élevé. L'envahissement médullaire médian à l'inclusion était de 60%. Le taux médian d'IgM était de 34,9 g/L et 73% des patients avaient un taux d'IgM ≥ 30 g/L. Le nombre médian de lignes antérieures de traitement était de 2. La raison la plus fréquente d'instauration d'un traitement dans l'étude était l'anémie (74,6%). La concentration médiane d'hémoglobine était de 10,5 g/dL à l'inclusion et 60,3% des sujets avaient un taux d'hémoglobine ≤ 11 g/dL.
- Avec une durée médiane de suivi de 14,8 mois, le taux de réponse globale évalué par l'investigateur (critère de jugement principal) a été de 87,3% et de 82,5% selon l'évaluation par le comité indépendant principalement sous forme de réponse partielle. Aucune réponse complète n'a été observée. Le taux de réponse majeure évalué par l'investigateur a été de 69,8%, et de 61,9% selon le comité indépendant. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'évaluation.

- La médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes. Le taux de survie sans progression estimé à 18 mois était de 83,2% (évaluation par l'investigateur).
- Les données de tolérance sont limitées. Près de 50% des patients de l'étude ont eu un effet indésirable de grade 3 ou 4 principalement hématologique (neutropénie [18%] et thrombocytopénie [13%]).
- Cette étude n'ayant pas inclus de patient correspondant au libellé de l'indication de l'AMM en « traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée », aucune donnée n'est disponible chez les patients non préalablement traités.

## Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par IMBRUVICA est
  - important en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström
  - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation.
- IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus des adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.
- 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 30 novembre 2016 (CT-15294)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 »