

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016****ibrutinib*****IMBRUVICA 140 mg, gélules**

Boîte de 90 gélules (CIP : 34009 279 498 4 5)

Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 279 499 0 6)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC (2014)	L01XE (Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. »

SMR	<p>- important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström</p> <p>- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la quantité d'effet observée chez des patients prétraités (le nombre médian de lignes antérieures de traitement était égal à 2), - de l'absence d'alternative validée par une AMM, - du profil de tolérance, <p>La Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	La monothérapie par IMBRUVICA est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.
ISP	Pas d'ISP
Recommandation	<p>La Commission donne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un avis favorable à l'inscription d'IMBRUVICA en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström. - un avis défavorable à l'inscription d'IMBRUVICA en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström. <p>sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21 octobre 2014 (procédure centralisée) 03/07/2015 (extension d'indication dans la macroglobulinémie de Waldenström)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01XE27 ibrutinib

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de IMBRUVICA 140 mg, gélule, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste sécurité sociale dans une extension d'indication : la macroglobulinémie de Waldenström.

IMBRUVICA, est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant le lymphome à cellules du manteau et la leucémie lymphoïde chronique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients 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.

IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1 du RCP). Cette indication n'a pas fait l'objet d'un avis d'évaluation par la Commission de la Transparence (évaluation en cours).

IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ce médicament doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström (MW) :

La posologie recommandée pour le traitement de la LLC et de la MW est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire de cellules lymphoplasmocytaires monotypiques, qui produisent et sécrètent une immunoglobuline M (IgM) monoclonale. La MW est associée à diverses manifestations cliniques ou biologiques (cytopénies, hyperviscosité, neuropathie périphérique, cryoglobulinémie, atteinte extra-médullaire). La MW est une maladie rare représentant 1 à 2% des hémopathies malignes B, incurable et mettant en jeu le pronostic vital. Elle affecte principalement les sujets âgés (âge médian de 63 - 68 ans)¹.

L'instauration d'un traitement est guidée par la symptomatologie de la maladie. L'objectif du traitement est notamment de corriger les symptômes de la MW et d'éviter la progression de la maladie.

Outre le traitement médicamenteux fondé principalement sur une immunochimiothérapie, la plasmaphérèse est recommandée en premier lieu pour un contrôle immédiat de la maladie notamment chez les patients avec une hyperviscosité symptomatique. Dans certains cas, si le patient est éligible, la greffe de cellules souches peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur. Des traitements de rattrapage peuvent impliquer l'utilisation des agents initiaux ou d'agents d'une classe différente, seuls ou combinés.

Le temps de survie médian est de 5 à 6 ans après le début du traitement, mais la MW peut se stabiliser ou progresser lentement pendant plusieurs années avant de nécessiter un traitement². De ce fait le besoin thérapeutique peut être considéré comme partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une indication superposable à celle de IMBRUVICA. Cependant les recommandations notamment européennes¹ préconisent l'utilisation d'autres médicaments tels que : la fludarabine, le bendamustine, le bortézomib si le patients ne les a pas reçu lors des traitements antérieurs.

¹ Buske, C. et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013, Vol. 24 Suppl 6:vi, 155-9

² Macroglobulinémie de Waldenström. Site orphanet : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=33226

06.2 Autres technologies de santé

- la plasmaphérese est recommandée pour un contrôle immédiat de la maladie notamment chez les patients ayant une hyperviscosité symptomatique.
- la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

► Conclusion

Aucun médicament ne dispose d'une indication superposable à celle de IMBRUVICA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Pas de soumission à ce jour	NA
Allemagne	Dossier en cours d'évaluation	Périmètre du libellé EMA
Pays-Bas	Oui	Périmètre du libellé EMA
Belgique	Dossier en cours d'évaluation	NA
Espagne	Oui	Périmètre du libellé EMA
Italie	Dossier en cours d'évaluation	NA
Suisse	Dossier en cours d'évaluation	NA
Grèce	Oui	Périmètre du libellé EMA
Canada	Dossier en cours d'évaluation (Patients MW R/R)	NA
Etats-Unis	Oui	Libellé FDA : <i>Waldenstrom's macroglobulinemia</i> (1 ^{ère} ligne et patients R/R)

R/R : en rechute ou réfractaires

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le dossier déposé comporte une étude de phase II (étude PCYC-118) non comparative analysée ci-après.

Etude PCYC-118

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité de l'ibrutinib chez des patients atteints de la Macroglobulinémie de Waldenström, en échec à au moins un traitement antérieur.

L'étude a été conduite entre le 18 mai 2012 et le 28 février 2014.

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

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic clinico-pathologique de la macroglobulinémie de Waldenström et éligibilité aux critères d'initiation de traitement tels que définis par le panel international IWWM
- Maladie mesurable, définie par la présence d'immunoglobuline M (IgM) avec un taux d'IgM au moins 2 fois supérieur à la limite normale supérieure
- Echec à au moins un traitement antérieur pour la MW

- Statut de performance ECOG ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- Fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate
- Pas de thérapie en cours pour d'autres cancers, à l'exception de thérapies topiques pour les cancers cutanés des cellules basales ou des cellules squameuses.

Les principaux critères de non-inclusion comprenaient l'usage de warfarine et la présence d'un lymphome du système nerveux central.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale selon le critère de réponse IWWM évalué par l'investigateur. Le taux de réponse globale était défini par une réponse mineure ou plus ($\geq 25\%$ de réduction des taux d'IgM sérique) évaluée par l'investigateur.

L'évaluation du critère de réponse par un comité de revue indépendant (IRRC) était utilisée pour l'analyse de sensibilité.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- Le taux de réponse majeure :
 - Défini comme une réponse partielle (RP) ou plus, avec une RP signifiant $\geq 50\%$ de réduction du taux d'IgM sérique.
- La durée de réponse :
 - Pour la réponse globale, définie à partir de la date initiale de réponse mineure ou plus, et jusqu'à la date la plus précoce de progression de la maladie, de décès ou de date de censure.
- Le délai jusqu'à l'obtention d'une réponse.
- La survie sans progression (SSP) :
 - Définie comme le délai entre la 1^{ère} dose jusqu'à la date de progression de la maladie (incluant l'administration d'un nouvel agent anti-cancéreux), de décès ou de date de censure.
- La survie globale (SG) :
 - Définie comme le délai entre le 1^{er} jour de l'étude et le décès ou la date de censure.
- L'amélioration du taux d'hémoglobine (Hb) :
 - Pour les sujets avec un taux d'Hb à l'inclusion ≤ 11 g/dL, l'amélioration de l'Hb était définie comme une augmentation pour atteindre un taux > 11 g/dL avec au moins une augmentation de 0,5 g/dL ou une augmentation ≥ 2 g/dL par rapport au taux d'Hb à l'inclusion.
 - Pour les sujets avec un taux d'Hb à l'inclusion > 11 g/dL, l'amélioration de l'Hb était définie comme une augmentation de ≥ 2 g/dL par rapport au taux d'Hb à l'inclusion.
 - Une amélioration du taux d'Hb maintenue était définie comme une amélioration maintenue continuellement pendant ≥ 56 jours sans transfusion sanguine ni facteurs de croissance.

Résultats :

Un total de 63 patients a été inclus dont l'âge médian était de 63 ans (min-max : 44-86 ans). Tous les patients avaient, à l'inclusion, un indice de performance ECOG de 0 ou 1.

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 73,7 mois (min-max : 6,3 mois à 334 mois). Quarante-huit sujets (76,2%) présentaient un score IPSSWM intermédiaire ou élevé. 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. La plupart des patients (81%) présentait des atteintes extra-médullaires (i.e. adénopathies ou splénomégalies), mais ces atteintes étaient souvent limitées. 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 (de 1 à 11 thérapies). La raison la plus fréquente d'initiation d'un traitement dans l'étude était l'anémie (74,6%).

Tableau 1 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion (Toute la population traitée)

Ibrutinib N=63 ^c	
Age (années) ^a	
Moyenne (ET)	64,5 (10,7)
Médiane (Min-Max)	63 (44 – 86)
Groupe d'âge (n, %)	
<65 ans	32 (50,8)
≥65 ans	31 (49,2)
Sexe (n, %)	
Homme	48 (76,2)
Femme	15 (23,8)
Race (n, %)	
Caucasienne	60 (95,2)
Autre	3 (4,8)
Mois depuis le diagnostic initial (mois)	
Moyenne (ET)	90,3 (71,4)
Médiane (Min-Max)	73,7 (6,3-334,0)
Score de risque IPSSWM à l'inclusion (n, %)	
Faible	15 (23,8)
Intermédiaire	27 (42,9)
Elevé	21 (33,3)
Taux d'IgM sérique (g/L)	
Moyenne (ET)	37,6 (16,2)
Médiane (Min-Max)	34,9 (7,2-83,9)
β2 Microglobuline (mg/L) ^{b3}	
Moyenne (ET)	4,6 (2,4)
Médiane (Min-Max)	3,9 (1,4-14,2)
β2 Microglobuline (n, %) ^b	
>3 mg/L	43 (68,3)
≤3 mg/L	17 (27,0)
Cytopénie (n, %)	
Toutes	40 (63,5)
Hb ≤ 11g/dL	38 (60,3)
Plaquettes ≤ 100x10 ⁹ /L	7 (11,1)
Numération des neutrophiles ≤ 1,5x10 ⁹ /L	3 (4,8)
Taux d'Hb (g/dL)	
Médiane (Min-Max)	10,5 (8,1-13,8)
Statut ECOG (n,%)	
0	47 (74,6)
1	16 (25,4)
Nombre de lignes de thérapies précédentes	
Médiane (Min, Max)	2 (1-11)
1	18 (28,6)
2	14 (22,2)
3	8 (12,7)
4	7 (11,1)
5+	16 (25,4)

³ N=60

^a Age défini comme l'année du recrutement – année de naissance

^b N=60 patients pour la microglobuline β 2

La durée médiane de suivi au moment du gel de la base, le 28 février 2014, était de 14,8 mois.

↳ Critère de jugement principal

Le taux de réponse globale évalué par l'investigateur 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.

Tableau 2 : Taux de réponse globale dans la population traitée

	Evaluation par l'investigateur N=63	Evaluation par l'IRRC N=63
Meilleure réponse – n (%)		
Réponse Complète (RC)	0 (0%)	0 (0%)
Très Bonne Réponse Partielle (TBRP)	9 (14,3%)	7 (11,1%)
Réponse Partielle (RP)	35 (55,6%)	32 (50,8%)
Réponse Mineure (RM)	11 (17,5%)	13 (20,6%)
Maladie Stable	7 (11,1%)	9 (14,3%)
Maladie Progressive	1 (1,6%)	1 (1,6%)
Non évaluable*	0 (0%)	1 (1,6%)*
Non Réalisé	0 (0%)	0 (0%)
Taux de Réponse Globale (RC+TBRP+RP+RM) – n (%)	55 (87,3%)	52 (82,5%)

*Non évaluable : patient initialement évalué par l'investigateur comme avec une réponse mineure.

↳ Résultats sur les critères secondaires de jugement

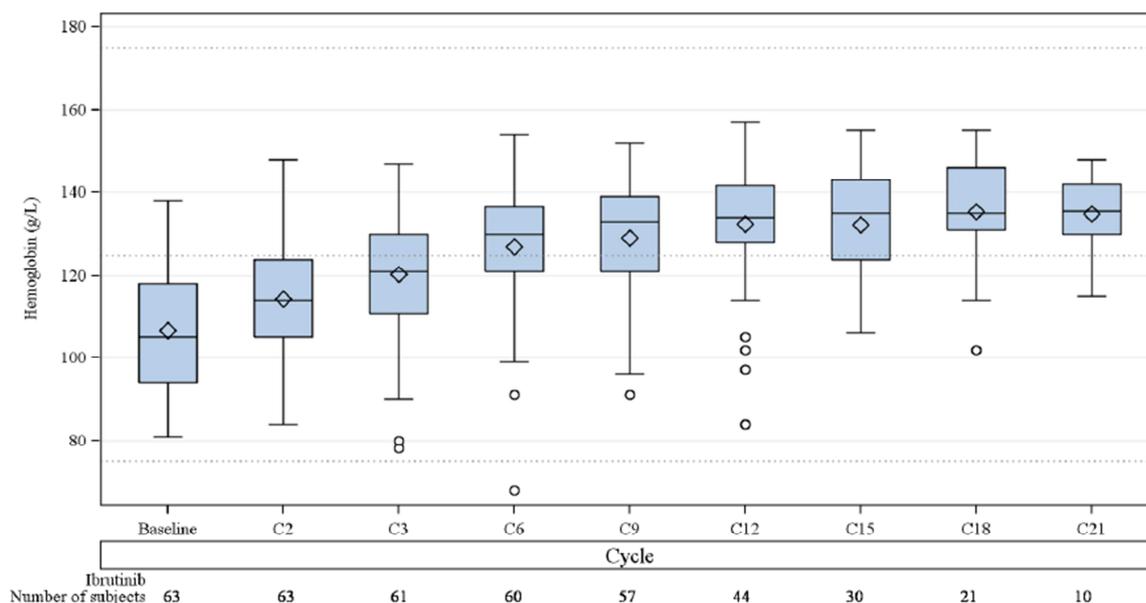
Le taux de réponse majeure évalué par l'investigateur a été de 69,8%, et de 61,9% selon le comité indépendant. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'évaluation.

Le délai médian de réponse a été de 1,0 mois selon les évaluations par l'investigateur ou l'IRRC.

La médiane de survie sans progression (SSP) et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes. Le taux de SSP estimé à 18 mois était de 83,2% (évaluation par l'investigateur).

Chez 38 patients ayant une valeur d'hémoglobine \leq 11 g/dL à l'inclusion, 31 ont eu une amélioration durable (\geq 8 semaines) au cours de l'étude. La médiane du taux d'Hb a été de 10,5 g/dL à l'inclusion, 11,4 g/dL au cycle 2, 13,4 g/dL au cycle 12.

Figure 1 : Evolution des taux d'hémoglobine



Les données de suivi avec un recul supplémentaire de 10 mois (décembre 2014) ont suggéré un taux de réponse globale de 90,5% IC_{95%} [80,4 - 96,4]. A cette date, 43 des 63 patients continuaient à recevoir le traitement à l'étude (68%).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 10% des patients de l'étude. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux (79% des cas et dont 37% de diarrhée), une neutropénie (25%), des nausées, une fatigue et des spasmes musculaires (21% chacun), une épistaxis, une sinusite et une infection des voies respiratoires supérieures (19% chacun), une thrombocytopénie (18%) et une anémie (16%). Près de 50% des patients ont eu un EI de grades 3 ou 4 principalement hématologiques (neutropénie [18%] et thrombocytopénie [13%]).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique d'ibrutinib (IMBRUVICA) dans le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström est fondée sur une étude de phase II non comparative ayant 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.

L'âge médian des patients était de 63 ans et tous les patients avaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Quarante-huit sujets (76,2%) présentaient un score IPSSWM 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 \geq 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 \leq 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. Le délai médian de réponse a été de 1,0 mois selon les évaluations par l'investigateur ou l'IRRC. La médiane de survie sans progression et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes. Le taux de SSP estimé à 18 mois était de 83,2% (évaluation par l'investigateur). Chez 38 patients ayant une valeur d'hémoglobine ≤ 11 g/dL à l'inclusion, 31 ont eu une amélioration durable (≥ 8 semaines) au cours de l'étude. La médiane du taux d'Hb a été de 10,5 g/dL à l'inclusion, 11,4 g/dL au cycle 2, 13,4 g/dL au cycle 12.

Les données de tolérance sont limitées. Près de 50% des patients de l'étude ont eu un EI de grades 3 ou 4 principalement hématologiques (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.

Au total, compte tenu des données disponibles limitées à une étude de phase II non comparative (n=63 patients) montrant notamment un taux de réponse globale (essentiellement partielle) et en l'absence de données comparatives versus les monothérapies recommandées notamment en seconde ligne de traitement (fludarabine, bendamustine, bortézomib, ...), il n'est pas attendu d'impact d'IMBRUVICA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour ces patients. En l'absence de donnée, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

08.4 Programme d'études

Une étude de phase III randomisée (nommée INNOVATE) est en cours avec une comparaison de l'association d'ibrutinib/rituximab versus rituximab/placebo chez des patients atteints de MW naïfs ou en échec à un traitement antérieur contenant du rituximab (promoteurs : Pharmacyclis, Janssen). La fin de l'étude est prévue en janvier 2019.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de société européenne d'oncologie médicale (ESMO)⁴, le traitement de première 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 (dexaméthasone, cyclophosphamide et rituximab), le traitement de rechute peut être du rituximab en association avec des analogues de purine, rituximab / bendamustine ou rituximab / bortézomib.

Place de IMBRUVICA dans la stratégie thérapeutique :

La monothérapie par IMBRUVICA est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

⁴ Buske, C. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 ; Vol. 24 Suppl 6:vi : 155-9.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie rare et mettant en jeu le pronostic vital en particulier après échec de plusieurs lignes de traitement.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la MW à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement en traitement de deuxième ligne et plus. En traitement de première ligne, en l'absence de donnée clinique ce rapport n'est pas établi.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans cette indication, néanmoins les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'autres médicaments comme précisé dans le chapitre « médicaments de comparaison ».
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus de la MW.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la macroglobulinémie de Waldenström ,
 - la faible incidence de cette maladie,
 - le besoin médical qui est partiellement couvert,
 - l'absence de donnée comparative permettant d'évaluer un impact éventuel d'IMBRUVICA sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour ces patients,
 - l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- IMBRUVICA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que

- **le service médical rendu par IMBRUVICA est important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström**
- **le service médical rendu par IMBRUVICA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation.**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la quantité d'effet observée chez des patients prétraités (le nombre médian de lignes antérieures de traitement était égal à 2),**
- **de l'absence d'alternative validée par une AMM,**
- **du profil de tolérance,**

La Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

010.3 Population cible

La population cible de IMBRUVICA correspond aux patients atteints par la MW et traités en 2ème ligne et plus.

En l'absence de donnée épidémiologique permettant d'estimer la prévalence des patients atteints d'une MW en 2ème ligne et plus, cette estimation est approchée en associant les données de la

base PMSI et celles issues des FICHCOMP relatives à la consommation des médicaments onéreux issus de la liste en sus.

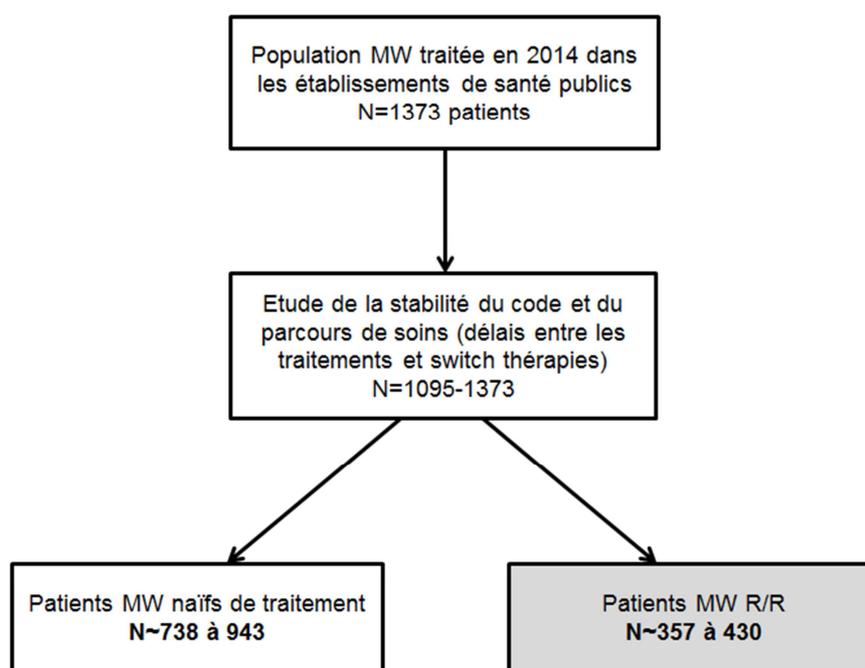
L'objectif de l'analyse de la base PMSI était de déterminer le nombre de patients atteints par la MW traités par chimiothérapie en 2014, après échec de la première ligne de chimiothérapie, c'est-à-dire les patients en rechute ou réfractaires.

Etant donné que certains traitements utilisés dans la MW sont inscrits sur la liste en sus, afin de conduire cette analyse, les données de la base PMSI MCO 2014 ont été couplées aux données FICHCOMP :

- Données PMSI MCO 2006 à 2014 (incluant le chaînage des patients)
 - L'analyse de la base PMSI MCO 2014 a porté sur les codes CIM 10 C880 Macroglobulinémie de Waldenström
- Données FICHCOMP 2008 à 2014 relatives à la consommation des médicaments onéreux issus de la liste en sus (les données relatives à FICHCOMP antérieures à 2008 ne sont pas accessibles).

L'analyse n'a couvert que le périmètre des établissements publics et ESPIC (Etablissements de Santé Privés d'Intérêts Collectifs).

Figure 2 : Graphique illustrant la démarche d'identification de la population cible



L'estimation fournie par cette analyse indique que le nombre de patients atteints par la MW et traités en 2^{ème} ligne et plus a été d'environ 400 patients en 2014.

Les recommandations indiquent que pour les patients ayant répondu de manière durable à la thérapie antérieure (≥ 12 mois), un retraitement est préconisé ; aucune donnée n'est disponible pour quantifier cette proportion de patients.

La population cible d'IMBRUVICA dans cette extension d'indication est donc estimée à moins de 400 patients / an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription d'IMBRUVICA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.
- un avis défavorable à l'inscription d'IMBRUVICA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.

► Taux de remboursement proposé : 100%