

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****8 février 2017***Date d'examen par la Commission : 7 décembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 décembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 8 février 2017.
L'avis ci-après a été adopté.*

ibrutinib**IMBRUVICA 140 mg, gélules****Boite de 90 gélules (CIP : 34009 279 498 4 5)****Boite de 120 gélules (CIP : 34009 279 499 0 6)**

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01XE27 (Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. »

SMR	<p><u>Important</u> dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose »</p> <p><u>Insuffisant</u> dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose »</p>
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité versus chlorambucil sur la survie sans progression, - mais l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent, - la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permet pas de positionner l'ibrutinib, vis-à-vis de ses comparateurs cliniquement pertinents, - son profil de tolérance caractérisé notamment par la survenue d'événements hémorragiques, <p>la Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose qui comprend les médicaments cités au chapitre 06.1.</p>
ISP	IMBRUVICA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En cas de délétion 17p ou de mutation TP53, IMBRUVICA en monothérapie reste un traitement de 1 ^{ère} ligne de la LLC. Chez les patients non porteurs de ces mutations, IMBRUVICA en monothérapie représente une nouvelle option thérapeutique en 1 ^{ère} ligne, chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose (cf paragraphe 0).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 21/10/2014 Extension d'indication (procédure centralisée) en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités : 26/05/2016 Plan de Gestions des Risques
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	2016 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, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste sécurité sociale dans une extension d'indication en monothérapie chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités.

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, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités¹ (voir rubrique 5.1).

IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

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

¹ L'ancien libellé est « en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée. » (SMR important – ASMR III – Avis du 17 juin 2015).

première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée². »

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

La posologie recommandée pour le traitement de la LLC 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.

[...]

Population particulière

Population âgée

Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge ≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh).

Maladie cardiaque sévère

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA. »

² Cette extension d'indication est en cours d'examen par la Commission (1^{er} examen le 09/11/2016 - adoption le 30/11/2016).

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

En 2012, en France, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire (LL), dont 60% survenant chez l'homme³. La LLC est une maladie du sujet âgé, avec un âge médian des patients au diagnostic de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44% des cas sont observés chez les plus de 75 ans. La LLC peut se transformer, dans 3 à 10% des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter. Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

La classification de Binet⁴ permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane d'environ 5 ans,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 1,5 ans.

La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* est associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie^{5,6}. Chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53*, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30%⁷.

Le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique, de l'état général du patient et des traitements antérieurs. La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Selon les recommandations de la Société Française d'Hématologie (SFH) de 2012, en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence.

Les patients atteints d'une LLC avec des comorbidités (insuffisance rénale sévère et sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère) ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1^{ère} ligne (protocole à base de fludarabine à «pleine dose» réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique).

Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil (Clb) en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne⁸. Bien que ce médicament soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10%). Ainsi, l'ajout du rituximab au Clb (protocole R-Clb) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12%.

³ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2015.

⁴ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.

⁵ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

⁶ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

⁷ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-12.

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence CHLORAMINOPHENE. 05/01/2011.

Les alternatives sont des associations à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine + cyclophosphamide [R-FC] ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Cependant, les données d'essais réalisés avec ces médicaments ont concerné uniquement des sujets de moins de 65 ans et sans comorbidités⁸.

Pour les patients naïfs de traitement et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, la Commission a considéré que :

- l'obinutuzumab (GAZYVARO), en association au chlorambucil est un médicament de 1^{ère} intention, avec une efficacité supérieure de l'association obinutuzumab/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle mais une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion (Avis du 18/02/2015),
- l'ofatumumab (ARZERRA), en association au chlorambucil ou à la bendamustine, fait partie des traitements de 1^{ère} ligne (Avis du 03/06/2015),
- la bendamustine (LEVACT) est un traitement de 1^{ère} ligne dans la prise en charge des patients non éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine, avec une utilisation principalement en association à d'autres molécules comme le rituximab, son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) étant devenue restreinte dans cette situation (Avis du 29/06/2016).

Chez les patients âgés de plus de 70 ans ou les patients plus jeunes avec comorbidités significatives, les recommandations américaines de 2016⁹ préconisent l'utilisation de l'obinutuzumab + chlorambucil ou de l'ibrutinib avec un haut niveau de preuve (catégorie 1).

Dans son avis du 17/06/2015, la Commission avait estimé qu'IMBRUVICA en monothérapie était un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC uniquement en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53*, au même titre que l'idélalisib¹⁰ en association au rituximab. Dans les autres cas de LLC, IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de 2^{ème} ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab¹¹. La présente évaluation ne remet pas en cause la place dans la stratégie thérapeutique d'IMBRUVICA en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53* (cf paragraphe 010).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. Le besoin médical n'est donc que partiellement couvert.

⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016.

¹⁰ Depuis octobre 2016, ZYDELIG (idélalisib) est indiqué en association au rituximab (ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de la LLC comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence IMBRUVICA. 17/06/2015 (SMR important – ASMR III)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Chimiothérapie						
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Leucémie lymphoïde chronique	05/01/2011 (réévaluation ASMR) 07/11/2012 (renouvelle- ment)	Important	ASMR modérée (niveau III) en termes de tolérance dans la stratégie de prise en charge en première intention de la leucémie lymphoïde chronique dans une population restreinte constituée de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités ¹² .	Oui
LEVACT (bendamustine) <i>Mundipharma</i>	Non	Traitement de première ligne de la LLC (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.	29/06/2016	Important	Compte tenu des données limitées versus chlorambucil seul et en l'absence de donnée comparative versus les traitements actuellement recommandés dans le cadre d'association, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle ¹³ .	Oui
Anticorps monoclonal anti CD20 (en association au chlorambucil)						
MABTHERA (rituximab) <i>Roche</i>	Non	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	27/01/2010	Important	Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.	Oui
			25/05/2011	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (R-FC) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC),	

¹² Une réévaluation de l'ASMR est en cours.

¹³ Avis de la Commission LEVACT du 06/10/2010 : ASMR III par rapport au chlorambucil en termes d'efficacité dans la LLC lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

					- de la place de cette association R-FC comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III , en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.	
ARZERRA (ofatumumab) Novartis Pharma	Non	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en association avec le chlorambucil ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.	03/06/2015	Important	Compte tenu de l'absence de démonstration d'une efficacité supérieure de l'ofatumumab par rapport aux comparateurs pertinents actuellement utilisés, la Commission considère qu'Arzerra, en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	Non	En association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	18/02/2015	Important	En prenant en compte : - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, à l'exception du chlorambucil en monothérapie dans la mesure où l'ajout du rituximab au chlorambucil (protocole R-Clb) est désormais préconisé. Par ailleurs, la bendamustine (LEVACT) est utilisée principalement en association à d'autres molécules comme le rituximab et son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) est devenue restreinte dans cette situation.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne, Danemark, Grèce	Oui	LLC (R/R et 1L), LCM, MW
Autriche, Portugal	Oui	LLC (R/R), LCM
Belgique, Espagne, Irlande, Italie, Pays-Bas, Suisse	Oui	LLC (R/R), LCM, MW
Finlande, Pays de Galle	Evaluation en cours	-
Norvège*, Suède	LLC (R/R) : oui	LLC (R/R)
Angleterre	LLC : oui LCM et MW : Evaluation en cours	LLC (R/R et 1L) del17p
Ecosse	Oui	LLC (R/R) et LCM

LCM : lymphome à cellules du manteau, LLC : leucémie lymphoïde chronique, MW : macroglobulinémie de Waldenström, R/R : en rechute ou réfractaire, 1L : 1^{ère} ligne.

*LCM : Evaluation en cours

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juin 2015 (Inscription sécurité sociale et agrément aux collectivités)
Indication	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.
SMR (libellé)	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR (libellé)	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 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni :

- les résultats d'une étude de phase III (PCYC-1115-CA ou RESONATE-2)¹⁴, randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en comparaison au chlorambucil, chez 269 patients atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire (LL), non précédemment traités et âgés de 65 ans et plus. En cas de progression de la maladie confirmée par le comité de revue indépendant¹⁵ (CRI) ou lorsque l'étude était terminée, les patients pouvaient être inclus dans l'étude d'extension PCYC-1116-CA. Les résultats, soumis à l'EMA dans le cadre de la demande d'AMM, correspondent à un suivi médian de 18,4 mois (analyse finale le 28 mai 2015 du critère principal de survie sans progression).
- une analyse actualisée de la survie (analyse le 29 février 2016, suivi médian de 28,1 mois) réalisée à la demande de la FDA et dont les résultats n'étaient pas disponibles au moment de la demande d'AMM.
- les résultats à long terme (3 ans) d'une étude PCYC-1103-CA (phase d'extension de l'étude de phase Ib/II PCYC-1102-CA, non comparative, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib chez des patients âgés de 65 ans et plus, atteints d'une LLC ou d'un LL en rechute ou réfractaire ou naïfs de traitement)¹⁶. Les données à 5 ans ont été présentées lors du congrès de l'ASH en décembre 2016¹⁷. Le sous-groupe des patients non précédemment traités représente un effectif de 31 patients.
- les résultats d'une méta-analyse pour estimer l'efficacité relative et la tolérance de l'ibrutinib par rapport aux autres traitements et protocoles thérapeutiques actuellement disponibles chez les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus chlorambucil

Type d'étude		Etude de phase III randomisée, en ouvert, versus chlorambucil.
Date, durée		Etude réalisée entre le 21 mars 2013 et le 28 mai 2015 (date de l'analyse finale).
Cadre et lieu de l'étude		88 sites investigateurs aux Etats-Unis (18 centres), en Europe (42) et dans le reste du monde (6).
Objectifs de l'étude	Principal	Evaluer l'efficacité de l'ibrutinib comparativement au chlorambucil en termes de survie sans progression (PFS) évaluée en aveugle ¹⁸ par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères de l'international Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL 2008), chez des patients âgés de 65 ans et plus atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome lymphocytaire (LL) naïfs de traitement.
	Secondaire	Comparer les 2 traitements en termes de :

¹⁴ Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015;373(25):2425-37.

¹⁵ Les patients pouvaient alors recevoir un traitement post-progression selon le choix de l'investigateur, incluant ibrutinib pour les patients du groupe chlorambucil.

¹⁶ Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 2015;125(16):2497-506.

¹⁷ O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Five-Year Experience With Single-Agent Ibrutinib in Patients With Previously Untreated and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. ASH 2016.

¹⁸ Pour la PFS, l'ORR et l'EFS, le CRI a évalué la progression en aveugle pour l'assignation du traitement ainsi que pour les données relatives au nombre absolu de lymphocytes.

	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse globale (ORR) évalué en aveugle par un CRI selon les critères de l'IWCLL de 2008 • Taux de maladie résiduelle minimale (MRD)-négative • Survie globale (OS) • Critères évalués par le patient (« Patient-Reported Outcomes » ou PRO) selon l'échelle FACIT-fatigue • Amélioration continue des constantes hématologiques (taux d'hémoglobine et nombre de plaquettes) • Tolérance
Population	Patients âgés de 65 ans et plus atteints de LLC ou LL, présentant un nodule mesurable par tomодensitométrie, une pathologie remplissant au moins 1 critère d'initiation du traitement selon l'IWCLL, un indice fonction ECOG de 1 ou 2.
Schéma de l'étude	<p>3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Une phase d'éligibilité</u> : avant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement, l'éligibilité et les caractéristiques des patients étaient déterminées, • <u>Une phase de traitement</u> : de la randomisation jusqu'à l'arrêt du traitement. Les patients recevaient le traitement par ibrutinib ou bien par chlorambucil jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. • <u>Une phase de suivi</u> : jusqu'à la progression de la maladie évaluée par un CRI, le décès ou la date de l'analyse finale. Après l'atteinte d'une progression de la maladie évaluée par le CRI ou après l'analyse finale, les patients pouvaient entrer dans la phase d'extension PCYC-1116-CA.
Traitements étudiés	<p>Les patients sélectionnés étaient randomisés (ratio 1:1), dans l'un des 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib : 420 mg/jour per os en 1 prise par jour • chlorambucil : per os à J1 et J15 de chaque cycle de traitement de 28 jours, pendant 3 à 12 cycles au maximum. Dose initiale de 0,5 mg/kg. En cas de tolérance satisfaisante, cette dose pouvait être augmentée à partir du cycle 2, en respectant une augmentation de 0,1 mg/kg à J1 de chaque cycle, jusqu'à un maximum de 0,8 mg/kg. <p>Stratification lors de la randomisation selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le score de performance ECOG (0 ou 1 versus 2) • le stade de la LLC selon la classification RAI (0-2 versus 3-4)
Principaux critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hommes ou femmes âgés de 65 ans ou plus. Les patients âgés de 65 à 70 ans devaient présenter au moins l'une des comorbidités suivantes qui excluaient l'utilisation d'un traitement par fludarabine à pleine dose (protocole R-FC) : <ul style="list-style-type: none"> - clairance de la créatinine estimée selon la formule de cockroft-Gault < 70 mL/min - nombre de plaquettes < 100 000/μL ou taux d'hémoglobine < 10 g/dL - cytopénie auto-immune cliniquement apparente (anémie hémolytique auto-immune (AHA) ou thrombocytopenie immunitaire (TPI)) • Diagnostic de LLC ou de LL selon les critères de l'IWCLL de 2008 : <ul style="list-style-type: none"> - cellules monoclonales B (chaines légères kappa ou lambda uniquement) qui expriment au moins l'un des marqueurs de cellule B (CD19 ou CD20) et CD5 - < 55 % de polylimphocytes dans le sang • Maladie active nécessitant un traitement selon au moins un des critères IWCLL suivants : <ul style="list-style-type: none"> - preuves d'insuffisance médullaire progressive (apparition ou aggravation de cytopénies : anémie [hémoglobine < 10g/dL] et/ou thrombopénie [nombre de plaquettes < 100 000 μL]) - splénomégalie volumineuse (débord sous-costal > 6 cm) ou progressive ou symptomatique - adénopathies volumineuses (au moins 10 cm sur le diamètre le plus long) ou progressives ou symptomatiques - progression de la lymphocytose avec une augmentation de plus de 50% sur 2 mois ou temps de doublement (TDL) inférieur à 6 mois - cytopénie auto-immune (AHA ou TPI) ne répondant pas aux corticoïdes ou autres traitements standards - symptômes constitutionnels (documentation avant la randomisation) : perte de poids non intentionnelle > 10% dans les 6 mois avant la

		<p>sélection, fatigue significative (incapacité à travailler ou réaliser des activités quotidiennes), fièvre > 38,0°C pendant au moins 2 semaines avant la sélection sans preuve d'infection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un nodule mesurable par tomодensitométrie : au moins un nodule lymphocytaire > 1,5 cm (diamètre le plus long) au niveau d'un site non précédemment irradié. Une lésion irradiée pouvait être utilisée pour définir un nodule mesurable uniquement en cas de progression documentée de cette lésion depuis la fin de la radiothérapie • Indice fonctionnel ECOG de 1 ou 2 • Espérance de vie > 4 mois à partir de la randomisation <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envahissement connu du système nerveux central dû à un lymphome ou à une leucémie • Antécédent ou présence de syndrome de Richter ou de leucémie pro-lymphocytaire • Documentation de délétion sur le bras court du chromosome 17 : del(17p13.1), définie par del17p chez plus de 20% des cellules examinées par fluorescence in situ après hybridation (FISH) ou évaluation cytogénétique • Anémie hémolytique auto-immune non contrôlée ou purpura thrombocytopénique idiopathique avec une réduction du taux d'hémoglobine ou du nombre de plaquettes secondaire à la destruction auto-immune dans les 4 semaines avant la première dose de traitement, ou les patients nécessitent une dose journalière \geq 20 mg de prednisone (ou un corticoïde équivalent), afin de contrôler la maladie auto-immune • Antécédent de traitement pour traiter spécifiquement la LLC/LL • Prise d'une immunothérapie, d'un vaccin ou d'un traitement expérimental dans les 4 semaines avant la randomisation • Présence de maladie engageant le pronostic vital, affection médicale ou dysfonction organique-systémique pouvant mettre en danger la sécurité du patient ou mettre l'étude à risque
Critères de jugement	Principal	Survie sans progression (PFS) évaluée en aveugle par un CRI selon les critères de l'IWCLL de 2008.
	Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse globale (ORR) évalué en aveugle par le CRI selon les critères de l'IWCLL de 2008 • Survie globale (OS : Overall Survival) • Survie sans événement (EFS : Event-Free Survival) évaluée en aveugle par le CRI • Taux d'amélioration continue du nombre de plaquettes, du taux d'hémoglobine, • Taux de maladie résiduelle minimale négative (MRD-négative) • Taux d'amélioration cliniquement significative du score FACIT-fatigue • Tolérance
Taille de l'échantillon		<p>Nombre de patients à inclure calculé pour démontrer une réduction du risque de progression ou de décès de 50% dans le groupe ibrutinib versus le groupe chlorambucil (HR=0,5 [test du log-rank]), soit une médiane de PFS doublée en faveur du groupe ibrutinib (respectivement, médiane de PFS attendue de 30 mois dans le groupe ibrutinib versus 15 mois dans le groupe chlorambucil).</p> <p>Sur la base des hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ratio de randomisation 1:1 entre les 2 groupes • taux de recrutement uniforme d'environ 40 patients par mois • absence d'analyse intermédiaire <p>Soit au minimum 272 patients pour un HR de 0,5, avec une puissance de 85% et un risque alpha de 0,025 (test unilatéral).</p>
Analyse statistique		<p>L'analyse finale devait avoir lieu après que les patients recrutés aient terminé au moins 12 mois de traitement et/ou le suivi et après a) la survenue de 81 événements de PFS (progression ou décès) ou b) la fin d'une période de 15 mois après la randomisation du dernier patient, quel que soit l'événement survenant le premier.</p> <p>En cas de significativité statistique du critère principal, les critères secondaires pouvaient être testés à un taux de significativité de 0,05 selon la hiérarchie :</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse globale (ORR) 2. Survie globale (OS) 3. Survie sans événement (EFS) 4. Taux de d'amélioration continue du nombre de plaquettes 5. Taux de d'amélioration continue du taux d'hémoglobine 6. Taux de réponse MRD-négative 7. Taux d'amélioration cliniquement significative du score FACIT-Fatigue
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Population ITT : Ensemble des patients randomisés. • Population de tolérance : Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Résultats :

Analyse finale (le 28 mai 2015)

Au total, 269 patients ont été randomisés : 136 patients dans le groupe ibrutinib et 133 patients dans le groupe chlorambucil (Population ITT). Parmi ces patients, 267 ont reçu au moins une dose de traitement: 135 dans le groupe ibrutinib et 132 dans le groupe chlorambucil (Population de tolérance). Deux patients (1 dans chaque groupe) sont sortis de l'étude pour cause de retrait du consentement après randomisation et avant d'avoir reçu une dose de traitement.

A la date de l'analyse finale, 118 patients (86,8%) étaient en cours de traitement dans le groupe ibrutinib et 53 patients (39,8%) avaient reçu les 12 cycles de traitement dans le groupe chlorambucil.

Le taux de patients sortis d'étude était inférieur dans le groupe ibrutinib (12,5% [17/136]) versus le groupe chlorambucil (59,4% [79/133]). La principale cause d'arrêt du traitement était la survenue d'un événement indésirable (EI) (8,8% [12/136] dans le groupe ibrutinib et 22,6% [30/133] dans le groupe chlorambucil).

Un taux de 27,8% (37/133) des patients a arrêté le traitement sur décision de l'investigateur dans le groupe chlorambucil versus aucun arrêt de traitement sur décision de l'investigateur dans le groupe ibrutinib.

A la date de l'analyse finale, 24,8% (33/133) des patients du bras chlorambucil ont bénéficié d'un changement de groupe de traitement, avec une durée médiane de suivi de 9,5 mois [0,8 ; 16,7] depuis le changement de traitement.

Analyse actualisée (le 29 février 2016)

A la date de l'analyse actualisée, parmi les 269 patients initialement randomisés dans l'étude, 215 (79,9%) participaient toujours au suivi de l'étude, 22 (8,2%) étaient perdus de vue et n'avaient pas effectué au moins 24 mois de suivi et 32 (12%) étaient décédés.

A cette date, un total de 40,6% (54/133) des patients du bras chlorambucil a bénéficié d'un changement de groupe de traitement¹⁹, avec une durée médiane de suivi de 12,5 mois [0,03 ; 26,4] depuis le changement de groupe de traitement.

Tableau 1 : Statut des patients (population ITT ; analyse le 29 février 2016)

	Ibrutinib N=136	Chlorambucil		Total N=269	
		Total N=133	Avec changement N=54		Sans changement N=79
Décès, n (%)	11 (8,1)	21 (15,8)	5 (9,3)	16 (20,3)	32 (11,9)
Patients non décédés, n (%)	125 (91,9)	112 (84,2)	49 (90,7)	63 (79,7)	237 (88,1)
En cours de suivi, n (%)	118 (86,8)	97 (72,9)	48 (88,9)	49 (62,0)	215 (79,9)
Perdus de vue, n (%)	7 (5,1)	15 (11,3)	1 (1,9)	14 (17,7)	22 (8,2)

¹⁹ Les patients traités par chlorambucil qui présentaient une progression de la maladie confirmée par le CRI dans l'étude PCYC-1115-CA ou une progression évaluée par les investigateurs dans la phase d'extension PCYC-1116-CA, pouvaient recevoir un traitement par ibrutinib.

Caractéristiques des patients

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes de traitement.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT ; analyse le 28 mai 2015)

	Ibrutinib N=136	Chlorambucil N=133	Total N=269
Caractéristiques démographiques			
Age			
Moyenne (ET)	73,1 (5,67)	73,4 (5,95)	73,3 (5,81)
Médiane (min-max)	73,0 (65 ; 89)	72,0 (65 ; 90)	73,0 (65 ; 90)
≥ 65 à < 70 ans	40 (29,4)	40 (30,1)	80 (29,7)
≥ 70 ans	96 (70,6)	93 (69,9)	189 (70,3)
Sexe, n (%)			
Homme	88 (64,7)	81 (60,9)	169 (62,8)
Femme	48 (35,3)	52 (39,1)	100 (37,2)
Caractéristiques de la maladie			
Histologie, n (%)			
LLC	123 (90,4)	126 (94,7)	249 (92,6)
LL	13 (9,6)	7 (5,3)	20 (7,4)
Durée entre le diagnostic initial et la date de randomisation, en mois			
Moyenne (ET)	45,1 (45,33)	50,4 (57,50)	47,7 (51,68)
Médiane (min-max)	30,5 (1 ; 241)	31,0 (1 ; 294)	31,0 (1 ; 294)
Stade RAI, n (%)			
0	3 (2,2)	2 (1,5)	5 (1,9)
I	32 (23,5)	28 (21,1)	60 (22,3)
II	41 (30,1)	41 (30,8)	82 (30,5)
III	28 (20,6)	29 (21,8)	57 (21,2)
IV	32 (23,5)	33 (24,8)	65 (24,2)
Stade Binet lors du recrutement, n (%)			
A	26 (19,1)	24 (18,0)	50 (18,6)
B	55 (40,4)	61 (45,9)	116 (43,1)
C	55 (40,4)	48 (36,1)	103 (38,3)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	60 (44,1)	54 (40,6)	114 (42,4)
1	65 (47,8)	67 (50,4)	132 (49,1)
2	11 (8,1)	12 (9,0)	23 (8,6)
Score CIRS, n (%)			
> 6	42 (30,9)	44 (33,1)	86 (32,0)
≤ 6	79 (58,1)	75 (56,4)	154 (57,2)
Donnée manquante	15 (11,0)	14 (10,5)	29 (10,8)
Score médian (min-max)*	5,0 (0 ; 20)	5,0 (0 ; 19)	5,0 (0 ; 20)
Clairance de la créatinine (mL/min)**			
< 30	2 (1,5)	2 (1,5)	4 (1,5)
≥ 30 à < 60	58 (42,6)	65 (48,9)	123 (45,7)
≥ 60	76 (55,9)	66 (49,6)	142 (52,8)
Médiane (min-max)	62,0 (26 ; 165)	60,0 (19 ; 129)	61,2 (19 ; 165)
Maladie volumineuse (≥ 5 cm), n (%)			
	54 (39,7)	40 (30,1)	94 (34,9)
Délétion 11q22.3, n (%)			
	29 (21,3)	25 (18,8)	54 (20,1)
Cytopénie, n (%)			
Hémoglobine ≤ 11 g/dL	51 (37,5)	55 (41,4)	106 (39,4)
Plaquettes ≤ 100 x 10 ⁹ /L	35 (25,7)	28 (21,1)	63 (23,4)
Nombre absolu de neutrophiles ≤ 1,5 x 10 ⁹ /L	10 (7,4)	7 (5,3)	17 (6,3)
Absence de cytopénie	72 (52,9)	73 (54,9)	145 (53,9)
* Score médian calculé à partir des données de 121/136 patients dans le groupe ibrutinib et 119/133 patients dans le groupe chlorambucil, soit 240/269 patients au total.			
** Clairance de la créatinine calculée à partir de la formule de Cockcroft-Gault.			

Résultat sur le critère de jugement principal (Survie sans progression)

Analyse finale (le 28 mai 2015)

Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès a été mise en évidence dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil (HR=0,161 ; IC 95% [0,091 ; 0,283], p<0,0001).

Tableau 3 : Survie sans progression évaluée par le CRI (population ITT ; analyse le 28 mai 2015)

	ibrutinib N=136	chlorambucil N=133	ibrutinib vs chlorambucil
Événements, n (%)	15 (11,0)	64 (48,1)	
Progression de la maladie, n	12	57	
Décès, n	3	7	
Censurés lors de l'analyse, n (%)	121 (89,0)	69 (51,9)	
Survie sans progression, mois			
Médiane [IC 95%] ^a	NE [NE ; NE]	18,9 [14,1 ; 22,0]	
HR (IC 95%) ^b			0,161 [0,091 ; 0,283]
p ^c			<0,0001
Taux de PFS estimé, %^a			
6 mois	97,8	76,7	21,0
12 mois	93,2	61,7	31,5
15 mois	89,9	54,3	35,6
18 mois	89,9	51,5	38,4
24 mois	83,9	-	-
NE : non estimable			
^a Estimation selon la méthode de Kaplan-Meier.			
^b Estimation selon un modèle stratifié de régression de Cox ayant le traitement pour seule covariable.			
^c Calcul à partir du test du log-rank stratifié selon les critères de stratification lors de la randomisation.			

Analyse actualisée (analyse le 29 février 2016)

Après un suivi médian de 28,1 mois, une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès a été mise en évidence dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil avec un HR de 0,122 ; IC 95% [0,073 ; 0,204], p<0,0001).

Selon la méthode de Kaplan-Meier, la durée médiane de PFS n'était pas encore atteinte dans le groupe ibrutinib après un suivi médian de 28,1 mois et était de 15,2 mois dans le groupe chlorambucil. Le taux de PFS à 24 mois était estimé à 88,7% dans le groupe ibrutinib et 35,8% dans le groupe chlorambucil.

Critères de jugement secondaires

✓ Taux de réponse globale

A la date de l'analyse finale, le taux de réponse globale évaluée par le CRI était statistiquement supérieur dans le groupe ibrutinib (82,4%) par rapport au groupe chlorambucil (35,3%), p<0,0001. Cinq (5) patients dans le groupe ibrutinib (3,7%) et 2 dans le groupe chlorambucil (1,5%) ont obtenu une réponse complète. Un patient supplémentaire (0,7%) dans le groupe ibrutinib a par ailleurs obtenu une réponse complète avec récupération médullaire incomplète.

Tableau 4 : Taux de réponse globale selon le CRI (population ITT; analyse le 28 mai 2015)

	ibrutinib N=136	chlorambucil N=133	ibrutinib vs chlorambucil
Taux de réponse globale (RC, RCi, RPn ou RP), n (%)	112 (82,4)	47 (35,3)	
Ratio (IC 95%)			2,32 (1,82 ; 2,95)
P			<0,0001

✓ Survie globale

Analyse finale (le 28 mai 2015)

Un total de 20 patients était décédé dont 3 (2,2%) dans le groupe ibrutinib et 17 (12,8%) dans le groupe chlorambucil. Il a été mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque

de décès dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil avec un HR de 0,163 ; IC 95% : [0,048 ; 0,558], p=0,0010).

Selon la méthode de Kaplan-Meier, la durée médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des 2 groupes après un suivi médian de 18,4 mois. Le taux de survie globale à 18 mois était estimé à 97,8% dans le groupe ibrutinib et 87,2% dans le groupe chlorambucil.

Analyse actualisée (analyse le 29 février 2016)

A la date de l'analyse actualisée, 32 (11,9%) patients étaient décédés parmi les 269 patients randomisés, dont 11 (8,1%) dans le groupe ibrutinib et 21 (15,8%) dans le groupe chlorambucil (incluant 5 (9,3%) patients qui avaient bénéficié d'un changement de traitement et reçu ibrutinib).

Malgré la proportion élevée de patients ayant bénéficié d'un changement de traitement (40,6%), l'analyse actualisée de l'OS (non ajustée sur le changement de traitement) a montré une réduction statistiquement significative du risque de décès dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil avec un HR de 0,457 ; IC 95% [0,220 ; 0,947], p=0,0309).

Selon la méthode de Kaplan-Meier, la durée médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les 2 groupes. Le taux de survie globale à 24 mois était estimé à 94,7% dans le groupe ibrutinib et 84,3% dans le groupe chlorambucil.

✓ Survie sans événement

A la date de l'analyse finale, 23 (16,9%) événements (progression de la maladie, décès ou non-réponse dans les 12 mois suivants la randomisation) ont été analysés dans le groupe ibrutinib versus 84 (63,2%) dans le groupe chlorambucil.

L'analyse actualisée de la survie a mis en évidence une réduction statistiquement significative du risque de progression, de décès ou de non-réponse au traitement dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil avec un HR de 0,165 ; [IC 95% [0,103 ; 0,262] ; p<0,0001).

Selon la méthode de Kaplan-Meier, le taux de survie sans événement à 18 mois était estimé à 83,8% dans le groupe ibrutinib et 32,2% dans le groupe chlorambucil.

✓ Amélioration des constantes hématologiques

Une amélioration continue des constantes hématologiques a été observée chez une proportion significativement supérieure de patients dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil, en termes de nombre de plaquettes (respectivement 27,2% versus 11,3%, p<0,0009) et de taux d'hémoglobine (45,6 versus 20,3%, p<0,0001).

La proportion de patients avec une thrombocytopénie et une anémie à l'inclusion, et ayant montré une amélioration continue des constantes hématologiques était significativement supérieure dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil (77,1% versus 42,9%, p=0,0054 pour le nombre de plaquettes et 84,3% versus 45,5%, p<0,0001 pour le taux d'hémoglobine).

✓ Maladie résiduelle minimale

Après évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) sur l'ensemble des patients ayant présenté une réponse complète selon les investigateurs (16 [11,8%] patients dans le groupe ibrutinib et 9 [6,8%] patients dans le groupe chlorambucil ; NS [Test exact de Fischer]), aucun n'a présenté de MRD négative dans les deux groupes de traitement. Ce résultat a conduit à un arrêt de la séquence hiérarchique prévue pour l'analyse des critères de jugement secondaires d'efficacité.

9.1.2 Etude de suivi à long terme

Une étude PCYC-1102-CA, de phase Ib/II, multicentrique, non randomisée, en ouvert, non comparative a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib chez 132 patients atteints de LLC/LL en rechute ou réfractaire (n=101) ou naïfs de traitement (n=31). Selon la méthode de Kaplan-Meier, la médiane de PFS n'était toujours pas atteinte dans le sous-groupe de patients non précédemment traités (n=31) après un suivi médian de 35,2 mois et 60 mois. Le taux de PFS était estimé à 96% à 30 mois et 92% à 60 mois. En termes de survie globale (OS), la médiane n'était pas encore atteinte après 3 et 5 ans de suivi dans ce sous-groupe. Le taux d'OS était estimé à 97% à 30 mois et 92% à 60 mois. Le taux de réponse globale (évaluée par les investigateurs)

dans le sous-groupe des patients non précédemment traités était de 84%, dont 29% de réponse complète.

9.1.3 Méta-analyse en réseau

Une méta-analyse en réseau a été réalisée dans l'objectif d'estimer l'efficacité relative et la tolérance de l'ibrutinib par rapport aux autres traitements et protocoles thérapeutiques disponibles dans cette indication. Le laboratoire a procédé à une revue systématique de la littérature en date du 19 octobre 2015, ainsi qu'à une recherche de documents non référencés par les revues médicales sur la période de deux ans précédant la revue systématique de la littérature. Au total, 6 essais cliniques randomisés et contrôlés (dont l'essai PCYC-1115-CA de l'ibrutinib), ont été identifiés portant sur des patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, incluant un total de 1 865 patients :

- CLL11 : obinutuzumab-chlorambucil (G-Clb) versus rituximab-chlorambucil (R-Clb) vs chlorambucil (Clb) (phase III) ;
- COMPLEMENT1 (OMB110911) : ofatumumab-chlorambucil (O-Clb) versus chlorambucil (Clb) (phase III) ;
- Knauf et al. 2012 : bendamustine (B) versus chlorambucil (Clb) (phase III) ;
- PCYC-1115-CA : ibrutinib versus chlorambucil (Clb) (phase III) ;
- MaBLe : bendamustine-rituximab (BR) versus rituximab-chlorambucil (R-Clb) (phase III)*;
- Nikitin et al. 2013 : fludarabine à dose réduite-cyclophosphamide-rituximab (FCR-Lite) versus rituximab-chlorambucil (R-Chl)*.

**essais disponibles seulement sous la forme d'abstract*

La durée du suivi était précisée dans 4 essais (COMPLEMENT1, Knauf et al, PCYC-1115-CA et Nikitin et al). Quatre essais (CLL11, COMPLEMENT1, Knauf 2012 et PCYC-1115-CA) ont été conduits en ouvert, tandis qu'un changement entre les bras de traitement évalués était autorisé pour 2 essais (CLL11 et PCYC-1115-CA). Aucune information sur l'aveugle ou le possible changement de traitement n'était en revanche disponible pour les essais MaBLe and Nikitin 2013. L'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale n'était pas disponible dans l'essai Nikitin et al. Les résultats de la méta-analyse en réseau conduite à partir de 6 essais cliniques randomisés chez les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose suggèrent que l'ibrutinib présenterait la probabilité la plus élevée d'être considéré comme supérieur à tous les autres traitements en termes de survie sans progression et survie globale. Les probabilités appariées ont mis en évidence une supériorité de l'ibrutinib par rapport à tous les autres traitements, allant de 69,2% à 100% pour la survie sans progression et de 91,1% à 99,9% pour la survie globale. L'ibrutinib conduisait à une fréquence inférieure d'arrêts de traitement (définitifs ou pour cause d'EI), bien qu'aucun ajustement sur l'exposition au traitement n'ait pu être réalisé (à la défaveur de l'ibrutinib, dont l'administration est poursuivie jusqu'à progression de la maladie).

Toutefois, les limites suivantes atténuent la portée de ces résultats :

- une hétérogénéité entre les essais sur les critères d'inclusion/exclusion relatifs aux mutations génétiques, à la sévérité de la pathologie et à l'âge,
- des variations entre les traitements en termes de durée d'exposition et de suivi ayant pu impacter les effets des traitements sur les critères de tolérance. En effet, la durée du suivi variait entre 18,4 et 54 mois en fonction des études. En outre, tous les traitements comparateurs étaient administrés sur une durée déterminée, à l'exception de l'ibrutinib dont l'administration est poursuivie jusqu'à progression de la maladie.
- l'absence de prévision de l'évaluation des critères par l'investigateur ou un comité de revue indépendant (Knauf et al. 2012), la variabilité de la méthodologie des essais, ainsi que celle des caractéristiques des patients à l'inclusion et de la dose cumulative du chlorambucil, utilisé comme comparateur commun dans plusieurs essais, constituaient d'autres limites de la MAR.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude versus chlorambucil

Résultats à la date de l'analyse finale de l'efficacité (28 mai 2015).

La durée médiane d'exposition au traitement était environ 2,5 fois supérieure dans le groupe ibrutinib (17,4 mois [0,7 ; 24,7]) par rapport au groupe chlorambucil (7,1 mois [0,5 ; 11,7]).

La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) apparu au cours du traitement²⁰ était de 98,5% dans le groupe ibrutinib et 93,9% dans le groupe chlorambucil.

Tableau 5 : Résumé des EI apparus au cours du traitement (population de tolérance)

Patients avec un :	Ibrutinib N=135 n (%)	Chlorambucil N=132 n (%)
EI	133 (98,5)	124 (93,9)
EI de grade ≥ 3	89 (65,9)	68 (51,5)
EI lié au traitement ^a	114 (84,4)	101 (76,5)
EI de grade ≥ 3 lié au traitement	48 (35,6)	51 (38,6)
EI ayant conduit à une réduction de dose	13 (9,6)	25 (18,9)
EI ayant conduit à un arrêt du traitement	14 (10,4)	30 (22,7)
EI grave	55 (40,7)	33 (25,0)
EI grave de grade ≥ 3	45 (33,3)	27 (20,5)
EI grave lié au traitement	17 (12,6)	13 (9,8)
EI ayant conduit au décès	3 (2,2)	4 (3,0)

^a Possiblement lié ou lié au traitement selon l'investigateur.

Les diarrhées (42,2% dans le groupe ibrutinib et 16,7% dans le groupe chlorambucil) et la toux (respectivement 22,2% et 15,2%) étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe chlorambucil. La fréquence des autres EI (incidence ≥ 20% dans un groupe) était inférieure dans le groupe ibrutinib : nausées (respectivement 22,2% et 39,4%), fatigue (30,4% et 37,9%), neutropénie (15,6% et 22,7%), anémie (18,5% et 20,5%) et vomissements (13,3% et 20,5%).

Dans le groupe ibrutinib, la majorité des EI rapportés au cours de l'étude étaient de grade 1 et 2, tandis que l'ensemble des EI de grade 3 ou 4 étaient rapportés avec une incidence ≤ 10%.

Trois (2,2%) patients dans le groupe ibrutinib et 4 (3,0%) dans le groupe chlorambucil sont décédés à la suite de la survenue d'un EI.

Les **EI liés au traitement** les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (32,6% dans le groupe ibrutinib et 8,3% dans le groupe chlorambucil), les nausées (respectivement 13,3% et 31,1%) et les neutropénies (11,9% et 21,2%).

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés étaient les neutropénies (10,4% dans le groupe ibrutinib et 18,2% dans le groupe chlorambucil), l'anémie (respectivement 5,9% et 8,3%), l'hypertension (4,4% et 0%), les diarrhées (3,7% et 0%) et les pneumonies (3,7% et 1,5%).

EI d'intérêt particulier

L'incidence des **événements hémorragiques** (définis comme les hémorragies à l'exception des termes biologiques [SMQ²¹]) était de 47,4% dans le groupe ibrutinib et 15,2% dans le groupe

²⁰ Défini par un événement indésirable apparu ou aggravé entre la date de la première prise du traitement et jusqu'à 30 jours après la date de la dernière prise ou l'initiation d'un traitement anti-tumorale ultérieur, quel que soit l'événement survenant le premier, et le lien de causalité au traitement (lié ou possiblement lié).

²¹ Termes MedDRA standardisés (« Standardized MedDRA Query »).

chlorambucil, dont respectivement 3,7% et 1,5% d'événements hémorragiques de grade 3 ou 4. Aucun événement hémorragique de grade 5 n'a été rapporté dans les deux groupes de traitement. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés étaient :

- Groupe ibrutinib : contusions (8,1%), épistaxis (5,9%), hématurie (5,9%), tendance accrue aux ecchymoses (5,9%) ;
- Groupe chlorambucil : épistaxis (3,8%), tendance accrue aux ecchymoses (3,0%), hématurie (2,3%).

Six (6) (4,4%) patients dans le groupe ibrutinib et 2 (1,5%) dans le groupe chlorambucil ont présenté des événements hémorragiques majeurs.

Un total de 18,5% des patients dans le groupe ibrutinib et 20,5% dans le groupe chlorambucil a présenté une anémie, dont respectivement 10,4% et 8,3% étaient de grade ≥ 3 . La fréquence des neutropénies était de 15,6% dans le groupe ibrutinib et 22,7% dans le groupe chlorambucil, dont respectivement 10,4% et 18,2% étaient de grade ≥ 3 . Un total de 8,1% des patients dans le groupe ibrutinib et 12,9% dans le groupe chlorambucil a présenté une thrombocytopénie, dont respectivement 2,2% et 6,1% étaient de grade ≥ 3 . Trois patients (2,2%) dans chaque groupe ont présenté une neutropénie fébrile (tous de grade ≥ 3).

Un total de 64,4% des patients dans le groupe ibrutinib et 50,8% dans le groupe chlorambucil a présenté un événement de type « infections et infestations ». Les infections les plus fréquemment rapportées étaient (incidence $\geq 5\%$) :

- Groupe ibrutinib : infections des voies respiratoires supérieures (17,0%), infections des voies urinaires (10,4%), conjonctivite (8,1%), rhinopharyngite (7,4%), cellulite (6,7%), pneumonie (6,7%), sinusite (5,2%), infection cutanée (5,2%) ;
- Groupe chlorambucil : infections des voies respiratoires supérieures (17,4%), infections des voies urinaires (7,6%), zona (5,3%).

L'incidence des infections de grade ≥ 3 était respectivement de 17,8% dans le groupe ibrutinib et 7,6% dans le groupe chlorambucil.

Dans le bras ibrutinib, 8 patients (5,9%) ont présenté une fibrillation auriculaire et 2 (1,5%) un flutter auriculaire. Parmi ces cas, respectivement 2 fibrillations et 1 flutter auriculaire étaient de grade 3. Aucun cas de grade 4 ou 5 n'a été observé au cours de l'étude.

La fréquence des cas d'hypertension était de 14,1% dans le groupe ibrutinib (n=19). Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe chlorambucil, à l'exception d'un cas d'augmentation de la pression artérielle.

9.2.1.2 Etude non comparative de suivi à long terme

Après un suivi de 3 ans, la durée médiane sous traitement était de 30 mois chez les patients non précédemment traités, avec un total de 81% des patients toujours en cours de traitement et 81% ayant reçu ibrutinib pour une durée supérieure à 2 ans.

Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'EI était de 10%. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés étaient l'hypertension (23%) et les pneumonies (6%). L'incidence des EI de grade ≥ 3 ($\geq 5\%$ les années 1, 2 et 3) a été réduite au cours du suivi à 3 ans : pneumonies (6%), neutropénies (3%), thrombocytopénies (3%), diarrhées (16%) et fatigue (3%). L'incidence de l'hypertension (23%) et des cas de fibrillation auriculaire (6%) a été stable sur la période.

A 5 ans de suivi des patients non précédemment traités et en rechute ou réfractaire, les EI les plus fréquemment rapportés étaient l'hypertension (26%), les pneumonies (22%), les neutropénies (17%) et les fibrillations auriculaires (9%). Le taux d'arrêts de traitement pour cause d'EI était de 20%.

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 3 premiers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de l'ibrutinib, couvrant les périodes du 21 octobre 2014 au 20 avril 2015, du 21 avril 2015 au 20 octobre 2015 et du 13 novembre 2015 au 12 mai 2016.

Les hémorragies d'évolution fatale, les événements associés à une hypersensibilité, tels que les érythèmes, les urticaires et les angioœdèmes, l'insuffisance hépatique, la pneumopathie interstitielle

diffuse, le cancer cutané non mélanomateux ont été ajoutés au RCP européen d'IMBRUVICA. L'ajout des leucoencéphalopathies multifocales progressives a été refusé par l'EMA. Toutefois, le laboratoire doit suivre cet événement et le commenter dans le prochain PSUR ou lorsque de nouvelles données seront disponibles.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 555 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et deux études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment ($\geq 20\%$) ont été diarrhée, douleur musculo-squelettique, infection des voies respiratoires supérieures, hémorragie, ecchymose, rash et nausée. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été anémie, neutropénie, pneumonie et thrombopénie. »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques européen d'IMBRUVICA, incluant des mesures de minimisation des risques de routine, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : leucostase et hémorragies, syndrome de lyse tumorale, hépatotoxicité (incluant insuffisance hépatique)
- risques potentiels : interactions médicamenteuses, anémie, neutropénie, thrombopénie, infections, arythmies cardiaques, troubles gastro-intestinaux sévères, autres malignités, hypersensibilité, tératogénicité, troubles oculaires, insuffisance rénale, hypertension

Les informations manquantes sont : utilisation hors AMM en population pédiatrique, utilisation durant l'allaitement, utilisation chez des patients avec une maladie cardiaque sévère, utilisation chez des patients avec une atteinte rénale sévère, utilisation chez des patients avec une atteinte hépatique sévère et utilisation au long cours (> 2 ans).

09.3 Données d'utilisation/de prescription

L'AMM comporte une mesure post-autorisation dans la LLC, à savoir la soumission des résultats actualisés annuellement pour l'étude PCYC-1112-CA en terme de progression et décès et ce jusqu'à atteinte de la maturité dans le bras ibrutinib, par exemple 70%, et de préférence également les résultats PFS2 ou au moins la durée du nouveau traitement (Q4 2017).

09.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III a évalué l'efficacité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil chez 269 patients atteints de LLC/LL, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose (à l'exclusion de patients porteurs de délétion 17p).

Après un suivi médian de 18,4 mois (analyse finale), il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil en termes de survie sans progression (PFS) évaluée par le comité de revue indépendant (critère de jugement principal), avec une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès dans le groupe ibrutinib (11,0%) par rapport au groupe chlorambucil (48,1%, HR 0,161 ; IC 95% [0,091 ; 0,283], $p < 0,0001$). La durée médiane de PFS n'était pas encore atteinte dans le groupe ibrutinib et était de 18,9 mois dans le groupe chlorambucil.

Après un suivi médian de 28,1 mois (analyse actualisée), la différence statistiquement significative en termes de PFS en faveur de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil a été confirmée (HR 0,122 ; IC 95% [0,073 ; 0,204], $p < 0,0001$). La durée médiane de PFS n'était toujours pas atteinte dans le groupe ibrutinib, et était de 15,2 mois dans le groupe chlorambucil. La PFS à 24 mois était estimée à 88,7% et 35,8%, respectivement.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, à la date de l'analyse finale :

- le taux de réponse globale évaluée par le comité de revue indépendant était de 82,4% des patients dans le groupe ibrutinib versus 35,3% des patients dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$). Le taux de réponse globale incluant les réponses partielles avec lymphocytose était de 86,0% dans le groupe ibrutinib versus 35,3% dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$).

- 3 patients (2,2%) dans le groupe ibrutinib versus 17 (12,8%) dans le groupe chlorambucil étaient décédés (HR=0,163 ; IC 95% [0,048 ; 0,558], $p = 0,0010$). La durée médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les 2 groupes après un suivi médian de 18,4 mois. Le taux de survie globale à 18 mois était estimé à 97,8% dans le groupe ibrutinib et 87,2% dans le groupe chlorambucil.

Malgré la proportion élevée de patients ayant bénéficié d'un changement de traitement (40,6%), le bénéfice a été confirmé en faveur de l'ibrutinib à la date de l'analyse actualisée de la survie sans ajustement sur le changement de traitement (HR=0,457 ; IC 95% [0,220 ; 0,947], $p = 0,0309$). Après ajustement sur le changement de traitement par différentes méthodes statistiques, le bénéfice en termes de survie a été confirmé (HR<1 et $p < 0,05$).

La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les 2 groupes de traitement après un suivi médian de 28,1 mois. Le taux de survie globale à 24 mois était estimé à 94,7% dans le groupe ibrutinib et 84,3% dans le groupe chlorambucil.

- les événements (progression de la maladie, décès ou non-réponse dans les 12 mois suivants la randomisation) survenus dans le groupe ibrutinib étaient au nombre de 23 (16,9%) versus 84 (63,2%) dans le groupe chlorambucil (HR=0,165 ; IC 95% [0,103 ; 0,262], $p < 0,0001$). Le taux de survie sans événement à 18 mois était estimé à 83,8% dans le groupe ibrutinib versus 32,2% dans le groupe chlorambucil.

- le taux d'amélioration continue du nombre de plaquettes était de 27,2% dans le groupe ibrutinib versus 11,3% ($p < 0,0009$) dans le groupe chlorambucil et du taux d'hémoglobine 45,6% versus 20,3% ($p < 0,0001$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de maladie résiduelle minimale, parmi les patients ayant présenté une réponse complète selon les investigateurs et pour lesquels la MDR a été évaluée (11,8% dans le groupe ibrutinib versus 6,8% dans le groupe chlorambucil).

A long terme, dans le sous-groupe de patients non précédemment traités de l'essai PCYC-1103-CA (étude d'extension de l'essai de phase Ib/II PCYC-1102-CA), après un suivi respectif de 3 et 5 ans, la survie sans progression a été de 96% à 30 mois et 92% à 60 mois ; la survie globale de 97% à 30 mois et de 92% à 60 mois, la réponse globale de 84% avec un taux de réponses complètes de 29%.

La durée médiane d'exposition au traitement a été environ 2,5 fois supérieure dans le groupe ibrutinib (17,4 mois) par rapport au groupe chlorambucil (7,1 mois).

Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'EI a été faible dans le groupe ibrutinib (10,4%) et inférieur à celui observé dans le groupe chlorambucil (22,7%).

Les EI les plus fréquents dans les deux groupes de traitement (incidence $\geq 20\%$ dans un groupe) ont été les diarrhées, la fatigue, la toux, les nausées, les neutropénies, l'anémie et les vomissements.

Les diarrhées (42,2% dans le groupe ibrutinib et 16,7% dans le groupe chlorambucil) et la toux (respectivement 22,2% et 15,2%) ont été plus fréquentes dans le groupe ibrutinib, mais avec une majorité d'événements de grades 1 ou 2. La fréquence des autres EI (incidence $\geq 20\%$) a été inférieure dans le groupe ibrutinib : nausées (respectivement 22,2% et 39,4%), fatigue (30,4% et 37,9%), vomissements (13,3% et 20,5%). La fréquence des neutropénies (15,6% et 22,7%) et de l'anémie (18,5% et 20,5%) du groupe ibrutinib a été inférieure à celle du groupe chlorambucil.

La fréquence des événements hémorragiques était plus élevée dans le groupe ibrutinib (47,4%) par rapport au groupe chlorambucil (15,2%). Ceux-ci étaient en majorité de grade 1 ou de grade 2. L'incidence des événements hémorragiques de grade 3 ou 4 était de 3,7% dans le groupe ibrutinib et 1,5% dans le groupe chlorambucil. La survenue d'événements hémorragiques peut constituer un frein à l'utilisation d'IMBRUVICA chez les sujets âgés sous anticoagulant.

Les résultats de qualité de vie de l'étude RESONATE 2 n'ont pu être pris en compte en raison des résultats non significatifs sur la maladie résiduelle minimale ayant conduit à un arrêt de la séquence hiérarchique prévue pour l'analyse des critères de jugement secondaires d'efficacité. On ne dispose pas de résultats en termes d'impact sur l'organisation des soins.

Le chlorambucil, comparateur de l'étude RESONATE 2, n'est pas un comparateur pertinent dans la mesure où, dans les situations où il n'est pas possible d'utiliser la fludarabine à pleine dose, le chlorambucil en monothérapie est très peu utilisé en France. L'absence de comparaison de l'ibrutinib à un comparateur pertinent atténue la portée, et par conséquent la transposabilité, des résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude RESONATE 2. La méta-analyse, non exempte de limites, ne permet pas non plus de positionner IMBRUVICA par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

En conséquence, IMBRUVICA apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

09.5 Programme d'études

Etudes de phase III actuellement en cours avec l'ibrutinib susceptibles de conduire à des extensions d'indications :

- Etude PCYC-1127-CA, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association au rituximab chez les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenstrom, non précédemment traités (résultats attendus en 2019) ;
- Etude MCL3001, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association à la bendamustine et au rituximab chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du Manteau nouvellement diagnostiqué (résultats attendus en 2018) ;
- Etude DBL3001, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association à un protocole R-CHOP (rituximab-cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone) chez les patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B à centre non germinale (non-GCB) nouvellement diagnostiqué (résultats disponibles en 2018) ;
- Etude FLR3001, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association soit à BR soit à un protocole R-CHOP chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent, précédemment traités (résultats disponibles en 2017).

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

En cas de délétion 17p ou de mutation TP53, IMBRUVICA en monothérapie reste un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC¹¹.

Chez les patients non porteurs de ces anomalies, en l'absence de comparaison à un comparateur cliniquement pertinent, la Commission n'est pas en mesure de hiérarchiser les différents traitements disponibles. IMBRUVICA en monothérapie représente une nouvelle option thérapeutique en 1^{ère} ligne, chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose, correspondant aux patients :

- âgés de plus de 70 ans,
- âgés de 65 à 70 ans avec une des comorbidités suivantes :
 - o une clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 mL/min²²
 - o une cytopénie auto-immune cliniquement apparente (anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ou thrombocytopénie immune (TPI)).

²² Si la clairance de la créatinine sérique est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose de FLUDARA doit être réduite jusqu'à 50 % et une surveillance hématologique étroite doit être instaurée pour évaluer la toxicité (cf RCP de FLUDARA).

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette extension d'indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53. Chez les patients non porteurs de ces anomalies, IMBRUVICA en monothérapie représente une nouvelle option thérapeutique en 1^{ère} ligne, chez les patients non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose (cf paragraphe 010).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital,
- la faible prévalence de la LLC avec comorbidités,
- du besoin médical partiellement couvert,
- la réponse partielle au besoin identifié apportée par IMBRUVICA,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,

IMBRUVICA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMBRUVICA est :

- **important dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose »**,
- **insuffisant dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose »**.

La Commission donne :

- **un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » et aux posologies de l'AMM.**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » et aux posologies de l'AMM.**

▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration d'efficacité versus chlorambucil sur la survie sans progression,
- mais l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent,
- la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permet pas de positionner l'ibrutinib, vis-à-vis de ses comparateurs cliniquement pertinents,
- son profil de tolérance caractérisé notamment par la survenue d'événements hémorragiques,

la Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose qui comprend les médicaments cités au chapitre 06.1.

011.3 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints de LLC au stade B ou C de Binet, en 1^{ère} ligne de traitement et qui ne sont pas éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine à pleine dose.

En 2012, l'incidence de la LLC en France était estimée à 4 464 nouveaux cas^{3,23}.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1790 patients par an²⁴.

Selon avis d'experts, environ la moitié des patients présente des facteurs de comorbidités⁸.

Estimation

Au total, la population cible d'IMBRUVICA, à savoir les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, peut être estimée à environ 1 000 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

La présentation en flacon de 90 gélules est adaptée à la posologie recommandée pour le traitement de la LLC, à savoir 3 gélules (420 mg) une fois par jour.

La présentation en flacon de 120 gélules est adaptée à la posologie recommandée pour le traitement du LCM, à savoir 4 gélules (560 mg) une fois par jour.

²³ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Septembre 2013.

²⁴ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. European Journal of Haematology 2008;81:253-8.