



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 MARS 2020

ibrutinib
IMBRUVICA 140 mg, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Maintien de l'avis favorable au remboursement **en monothérapie**, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée, **uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose**.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association bendamustine / rituximab.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Stratégie

L'instauration d'un traitement est définie en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie, selon les classifications existantes de Binet et Rai. Selon les recommandations les plus récentes (IWCLL 2018), en pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie.

Chez les patients nécessitant un traitement, le choix dépend de plusieurs paramètres, notamment la présence de la délétion 17p et/ou de la mutation de TP53, l'état général du patient et la présence ou non de comorbidités.

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement et en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, la stratégie thérapeutique est la suivante :

- chez les patients sans comorbidités significatives : l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence.
- chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard R-FC, les options sont l'ibrutinib (IMBRUVICA) en monothérapie, l'obinutuzumab (GAZYVARO) en association au chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) ou la bendamustine (LEVACT) en association au rituximab.

Place du médicament

IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie reste un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités les rendant inéligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose.

Pour rappel, IMBRUVICA (ibrutinib) n'a pas de place dans la prise en charge des patients éligibles à la fludarabine.

En présence d'une délétion 17p ou mutation TP53, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie reste un traitement de 1^{ère} ligne.

| | |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen | Réévaluation de l'ASMR et de la population cible à la demande du laboratoire |
| Indication concernée | « IMBRUVICA est indiqué <u>en monothérapie</u> , pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. » La demande de réévaluation concerne une population restreinte par rapport à l'AMM, à savoir <u>uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose</u> . Pour les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, se référer à l'avis de la Commission du 17 juin 2015. |
| SMR | Important |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données disponibles issues de l'étude ALLIANCE <ul style="list-style-type: none"> • qui démontrent la supériorité de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à l'association bendamustine/rituximab, comparateur cliniquement pertinent, • avec un gain démontré sur la survie sans progression (HR = 0,39 ; IC95% : 0,26 – 0,58) évaluée en ouvert par les investigateurs, chez des patients âgés de plus de 65 ans, les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose, • sans gain démontré sur la survie globale (critère secondaire considéré comme exploratoire), • et en l'absence de recueil de données sur la qualité de vie, - des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale, - du profil de tolérance hématologique plus favorable de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab, bien que l'ibrutinib présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle, - et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles, <p>la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.</p> |
| ISP | IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie reste un traitement de 1 ^{ère} ligne de la LLC chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités les rendant inéligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose, en l'absence d'anomalies génétiques (délétion 17p et mutation TP53). Pour rappel, IMBRUVICA n'a pas de place dans la stratégie des patients éligibles à la fludarabine à pleine dose (avis de la Commission du 8 février 2017). La place dans la stratégie thérapeutique d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie en présence d'une délétion 17p ou mutation TP53 est inchangée (avis de la Commission du 17 juin 2015). La Commission rappelle les risques encourus avec l'utilisation d'IMBRUVICA (ibrutinib) notamment chez les patients sous antiplaquettaires ou sous anticoagulants. |
| Population cible | Au total, la population cible d'IMBRUVICA en monothérapie en 1 ^{ère} ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose peut être estimée à environ 860 patients par an (sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine). |
| Recommandations | La Commission déplore que le laboratoire n'ait pas déposé le rapport de l'étude académique ALLIANCE. |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de réévaluation d'IMBRUVICA (ibrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « **en monothérapie**, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ». IMBRUVICA a obtenu l'AMM dans cette indication le 26 mai 2016.

Pour rappel, dans son avis du 8 février 2017¹, la Commission a octroyé à IMBRUVICA en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités un service médical rendu (SMR) :

- important chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- insuffisant chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,

et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau 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, compte tenu notamment de l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent et de son profil de tolérance caractérisé par la survenue d'événements hémorragiques.

Le laboratoire sollicite la réévaluation d'IMBRUVICA (ibrutinib) dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM et à sa première demande, à savoir uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

Par ailleurs, la Commission a également évalué IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, chez les patients adultes atteints d'une 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 immunochimiothérapie est inadaptée. Dans son avis du 17 juin 2015, la Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III.² La présente réévaluation ne remet pas en cause les conclusions de l'avis pour les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

Pour rappel, le laboratoire n'a pas demandé l'inscription d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association à la bendamustine et au rituximab chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur (avis CT du 13 septembre 2017).

Enfin, IMBRUVICA (ibrutinib) a obtenu une extension d'indication en août 2019 en association à l'obinutuzumab dans le traitement de la LLC non précédemment traitée. Cette indication fait l'objet d'une évaluation en cours par la Commission, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

IMBRUVICA (ibrutinib) 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.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 8 février 2017.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 17 juin 2015.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, **est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités** (voir rubrique 5.1).³

IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.

IMBRUVICA, en monothérapie, 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. IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW. »

03 POSOLOGIE

« La posologie recommandée pour le traitement de la LLC, soit en monothérapie soit en association, 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. [...]

Adaptation posologique

Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib (voir rubriques 4.4 et 4.5). La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une gélule) ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. [...] »

04 BESOIN MEDICAL

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. Dans la majorité des cas, son évolution est chronique, nécessitant une simple surveillance. Cependant, dans près de 10 % des cas, la LLC peut se transformer en lymphome de haut grade de malignité dénommé syndrome de Richter.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire en France était estimé à 4 674 d'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM), ce qui représente un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence standardisée est restée stable avec une légère diminution sur la période 2010-2018. En revanche, en raison des évolutions démographiques notamment, le nombre total de cas incidents a augmenté de près de 70 % (2667 patients en 1990 à 4674 patients en 2018). En 2018, la prévalence partielle à 5 ans était estimée à 11 000 cas de LLC en France et 23 000 cas à 15 ans. La LLC est une maladie légèrement prédominante chez l'homme (60 %), qui touche le sujet âgé, avec un âge médian des

³ 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).

patients au diagnostic de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme.⁴ Seules 10 % des LLC sont observées chez des patients de moins de 55 ans.⁵

La classification de Binet⁶ (utilisée préférentiellement en France et en Europe) 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, habituellement de bon pronostic, avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire, avec une survie médiane d'environ 5 ans,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, avec une survie médiane inférieure à 2 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 immunochimiothérapie, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B (ibrutinib et idélalisib).^{7,8,9} Les recommandations de la SFH 2012¹⁰ et de l'ESMO 2017¹¹ préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. Une recherche de mutation TP53 peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

Le choix du traitement dépend de l'âge, de la présence de comorbidités, du statut cytogénétique et de l'état général du patient. Aux stades A ou B de la classification de Binet, une surveillance clinique et biologique suffit généralement. L'instauration d'un traitement est nécessaire au stade C de la classification de Binet ou en cas de maladie symptomatique active.

Chez les patients naïfs de traitement (1^{ère} ligne) et en l'absence de délétion 17p ou mutation TP53 :

En l'absence de comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence.^{10,11,12}

En présence de comorbidités (insuffisance rénale avec clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 mL/min et sujets fragiles, dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère) ou chez les patients âgés de plus de 65 ans, les patients 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). Dans ce cas, le traitement par chlorambucil en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne.¹³ Bien que moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète sous chlorambucil est faible

⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Santé publique France, 2019.

⁵ Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84

⁶ Binet JL, Auquier A, Dighiero G, *et al.* A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981 Jul 1;48(1):198-206.

⁷ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F, *et al.* Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2013;19(supplément 1):4-9

¹¹ Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. E-update (27 juin 2017). Disponible en ligne : <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>

¹² NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 2020.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 05/01/2011

(< 10 %). L'ajout du rituximab au chlorambucil (protocole R-C1b, non validé par une AMM) a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul, avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12 %.

Par conséquent, pour les patients présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, la Commission a considéré que :

- l'ibrutinib (IMBRUVICA) en monothérapie est un traitement de 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.¹
- l'obinutuzumab (GAZYVARO), en association au chlorambucil, est un médicament de 1^{ère} intention chez des patients non précédemment traités présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, avec une efficacité supérieure par rapport à l'association rituximab / chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle, mais une toxicité plus importante, notamment hématologique ou liée à des réactions à la perfusion,¹⁴
- l'ofatumumab (ARZERRA), en association au chlorambucil ou à la bendamustine, fait partie des traitements de 1^{ère} ligne des patients atteints d'une LLC inéligible à un traitement à base de fludarabine,¹⁵
- 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,¹⁶
- le chlorambucil (CHLORAMINOPHENE) est un traitement de 1^{ère} ligne dans la population restreinte de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine, avec une utilisation principalement en association à d'autres molécules comme l'anti-CD20 obinutuzumab ; son utilisation en monothérapie (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) étant devenue restreinte dans cette situation.¹⁷

Les recommandations américaines de 2020 ainsi que l'ESMO dans ses recommandations actualisées de 2017 préconisent avec un haut niveau de preuve, chez les patients présentant des comorbidités significatives ou chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'utilisation de l'ibrutinib en monothérapie ou de l'obinutuzumab en association au chlorambucil.^{11,12}

La présente réévaluation ne remet pas en cause la place d'IMBRUVICA dans la stratégie thérapeutique en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 (cf. avis du 17 juin 2015).²

La LLC évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Le besoin médical est considéré partiellement couvert par les alternatives disponibles.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence de GAZYVARO (obinutuzumab) en date du 18/02/2015.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence d'ARZERRA (ofatumumab) en date du 03/06/2015.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence de LEVACT (bendamustine) en date du 29/06/2016.

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 27/02/2019.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie sont les thérapeutiques utilisées dans 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 en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53.

05.1 Médicaments

Il s'agit des protocoles suivants :

- Obinutuzumab (GAZYVARO) en association au chlorambucil (CHLORAMINOPHENE),¹⁴
- Bendamustine (LEVACT) en association au rituximab (utilisation hors AMM),^{12,16}
- Ofatumumab (ARZERRA) en association à la bendamustine ou au chlorambucil.¹⁵

Par ailleurs, l'utilisation du chlorambucil en association au rituximab (hors AMM) a été supplanté par l'association chlorambucil / obinutuzumab et n'est plus considérée comme un CCP.¹⁴

| 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 (LLC) | 27/02/2019 Rééval | Important | Compte tenu des données disponibles avec CHLORAMINOPHENE déjà évaluées et de la place restreinte de la monothérapie par CHLORAMINOPHENE (dans le cadre de son indication validée par l'AMM) dans la LLC, la Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge en 1 ^{ère} intention de la LLC dans une population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine. La Commission rappelle par ailleurs que : - l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte 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 |

| | | | | | | |
|--|-----|---|---------------------------|-----------|---|-----|
| | | | | | - l'association d'ARZERRA et de CHLORAMINOPHENE 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. | |
| LEVACT (bendamustine) <i>Mundi Pharma</i> <i>Et génériques</i> | Non | Traitement de 1 ^e ligne de la LLC (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant la fludarabine n'est pas appropriée. | 29/06/2016 Rééval | 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. | Oui |
| Immunothérapie anti CD20 | | | | | | |
| GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i> | Non | <u>En association au chlorambucil</u> pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose. | 18/02/2015 Inscription | Important | En prenant en compte l'efficacité supérieure de l'association obinutuzumab/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et 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 pleine dose. | Oui |
| ARZERRA (ofatumumab) <i>Novartis Pharma</i> | Non | Traitement de la LLC <u>en association avec le chlorambucil ou la bendamustine</u> chez des patients qui n'ont pas reçu de traitement préalable et inéligibles à un traitement à base de fludarabine. | 03/06/2015 Inscription | 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 |

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que l'utilisation du chlorambucil et de la bendamustine est préconisée uniquement en association à une immunothérapie anti CD20. Leur utilisation en monothérapie n'est plus recommandée. De fait, le rituximab (MABTHERA et génériques) est un comparateur cliniquement pertinent.^{11,12,16,17}

Enfin, la spécialité ibrutinib (IMBRUVICA) a récemment obtenu une AMM en association à l'obinutuzumab (GAZYVARO). Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'IMBRUVICA (ibrutinib) sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que le rituximab (MABTHERA et génériques).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|---|--|
| | Oui / Non / En cours Si non pourquoi | Population Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Oui | LLC (R/R et 1 ^e L del 17p) LCM (R/R) MW (R/R) |
| Allemagne | Oui | Indications AMM |
| Pays-Bas | Oui | LLC (L1 non Del17p : restreinte aux patients inéligibles à un anti-CD20) LCM MW |
| | En cours | L1 LLC non Del17p |
| | En cours | 1 ^e L LLC en association à Gazyvaro |
| Belgique | Oui | LLC (L1 non Del17p : restreinte aux patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine) LCM MW |
| Espagne | Oui | Indications AMM |
| | En cours | L1 LLC en association à Gazyvaro L1 MW en association au rituximab |
| Italie | Oui | LLC (L1 non Del17p : restreinte aux patients de âgés de 70 ans et plus ou les patients âgés entre 65 et 69 ans présentant des comorbidités) LCM MW (R/R) |
| USA | Oui | Indications AMM Lymphome à zone marginale R/R Maladie du greffon contre l'hôte chronique |
| Canada | En cours | 1 ^e L LLC en association à Gazyvaro |
| | Oui | Indications AMM |

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

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seules les précédentes évaluations concernant la leucémie lymphoïde chronique sont citées.

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 17/06/2015 Inscription |
| 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 |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <u>Dans la LLC</u> : IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab. Dans les autres cas de LLC, IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'idélalisib en association au rituximab. <u>Dans le LCM</u> : IMBRUVICA en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. |
| ASMR (libellé) | <u>Dans la LLC</u> : 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. <u>Dans le LCM</u> : 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. |

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 08/02/2017 Extension d'indication |
| Indication | « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. » |
| SMR (libellé) | <u>Important</u> « 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 » <u>Insuffisant</u> « 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 » |
| 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. |
| ASMR (libellé) | Compte tenu de : <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, |

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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation d'IMBRUVICA (ibrutinib) dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez des patients adultes non précédemment traités (1^{ère} ligne) et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose repose sur les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude clinique ALLIANCE de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus l'association bendamustine + rituximab, réalisée chez 547 patients âgés de 65 ans et plus, ayant une LLC non précédemment traitée. **En l'absence de rapport d'étude fourni par le laboratoire, les résultats sont issus de la publication de l'étude.**^{18,19,20}

Les résultats d'efficacité et de tolérance issus de deux études cliniques, déjà évaluées par la Commission dans son avis du 8 février 2017¹ sont rappelés :

- l'étude PCYC-1115-CA (RESONATE-2)²¹ de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus chlorambucil, réalisée chez 269 patients âgés de 65 ans et plus, atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire (LL) et non précédemment traités ;
- l'étude PCYC-1102-CA de phase Ib/II, non comparative, réalisée chez 132 patients atteints de LLC/LL en rechute ou réfractaire (n=101) ou naïfs de traitement (n=31).

Le laboratoire a également déposé des données de tolérance issues d'une revue de la littérature (analyses groupées à partir d'essais cliniques). Ces données ne sont pas décrites car elles ne concernent pas l'indication de l'ibrutinib faisant l'objet de la réévaluation (ibrutinib utilisé en association à la bendamustine et au rituximab, patients jeunes (≥ 18 ans), LLC en rechute ou réfractaire ou lymphome à cellules du manteau).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données évaluées par la Commission (avis du 8 février 2017)¹

8.1.1.1 Etude comparative versus chlorambucil (RESONATE-2)

L'objectif de cette étude de phase III, randomisée, ouverte, était d'évaluer la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC et du LL, chez des patients non éligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose (à l'exclusion de patients porteurs de délétion 17p). L'étude s'est déroulée entre 2013 et 2015, majoritairement en Europe et aux Etats Unis. Au total, 269 patients ont été randomisés (population ITT) pour recevoir un des deux traitements (ibrutinib ou chlorambucil), jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes (63 %), âgés de ≥ 70 ans (70 %). La majorité d'entre eux (93 %) avait une LLC, principalement au stade B (43 %) ou C (38 %) de la classification de Binet.

¹⁸ Woyach J.A, Ruppert AS, Heerema NA, *et al.* Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528

¹⁹ Supplement to : Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, *et al.* Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med. Disponible sur le site : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1812836/suppl_file/nejmoa1812836_appendix.pdf

²⁰ Protocole de l'étude ALLIANCE. Disponible sur le site : https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1812836/suppl_file/nejmoa1812836_protocol.pdf

²¹ 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.

A la date de l'analyse finale sur le critère de jugement principal (28 mai 2015), 87 % des patients (118/136) étaient en cours de traitement dans le groupe ibrutinib versus 40 % (53/133) dans le groupe chlorambucil. La principale cause d'arrêt de traitement était la survenue d'un événement indésirable : 9 % dans le groupe ibrutinib versus 23 % dans le groupe chlorambucil.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant. Après un suivi médian de 18,4 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 (11 % d'événements versus 48 % ; HR=0,16, IC95% [0,09 – 0,28], p<0,0001). La durée médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib et a été de 18,9 mois dans le groupe chlorambucil.

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

- Taux de réponse globale évalué par le comité indépendant : 82 % dans le groupe ibrutinib versus 35 % dans le groupe chlorambucil (différence statistiquement significative) ;
- Survie globale (SG) : la médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes ; une différence statistiquement significative du nombre de décès a été observée : 2 % (3/136) dans le groupe ibrutinib versus 13 % (17/133) dans le groupe chlorambucil ; HR=0,16 ; IC 95% [0,05 – 0,56]. La SG à 18 mois a été estimée à 98 % dans le groupe ibrutinib versus 87 % dans le groupe chlorambucil.
- Survie sans événement (SSE) : progression de la maladie, décès ou non-réponse dans les 12 mois suivants la randomisation. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes : 17 % d'événements dans le groupe ibrutinib versus 63 % dans le groupe chlorambucil (HR=0,16 ; IC 95% [0,10 – 0,26]). Le taux de SSE à 18 mois a été estimé à 84 % dans le groupe ibrutinib versus 32 % dans le groupe chlorambucil.
- Taux d'amélioration continue du nombre de plaquettes : 27 % dans le groupe ibrutinib versus 11 % dans le groupe chlorambucil et du taux d'hémoglobine 46 % versus 20 % (différences statistiquement significatives).
- Maladie résiduelle minimale (MDR) : absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes parmi les patients ayant présenté une réponse complète selon les investigateurs et pour lesquels la MDR a été évaluée. En raison de l'absence de significativité sur ce critère, la séquence hiérarchique a été interrompue.

Les résultats d'une analyse actualisée non prévue au protocole sur la survie, réalisée à la demande de la FDA le 29 février 2016 après un suivi médian de 28,1 mois, ont conforté ceux de l'analyse finale en termes de SSP et de SG.

8.1.1.2 Etude non comparative de suivi à long terme (PCYC-1103-CA)

Après un suivi de 3 et 5 ans dans le sous-groupe de patients non précédemment traités (n = 31), la SSP a été respectivement de 96 % et 92 % ; la SG de 97 % et 92 %.

8.1.2 Nouvelles données cliniques (étude ALLIANCE^{18,19,20} – NCT 01886872)

En l'absence de rapport d'étude fourni par le laboratoire, les résultats sont issus de la publication de l'étude.^{18,19,20}

8.1.2.1 Méthodologie

► Objectif

L'étude ALLIANCE est une étude de phase III, randomisée, comparative, en groupe parallèles, en ouvert, réalisée par le groupe américain « Alliance for clinical trials in oncology » en collaboration avec le National Cancer Institute, entre décembre 2013 et octobre 2018, aux Etats Unis et au Canada. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de l'ibrutinib seul ou en association au rituximab par rapport à l'association bendamustine / rituximab dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez des patients âgés de plus de 65 ans. **Seuls les résultats portant sur l'indication de l'AMM (ibrutinib en monothérapie) sont détaillés dans le présent avis.**

► Critères d'inclusion/exclusion

L'étude a inclus 547 patients âgés de 65 ans et plus, considérés non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ayant une LLC définie selon les critères de l'IWCLL²² à risque intermédiaire ou élevé de la classification de Rai et non précédemment traités. Les patients ne pouvaient pas avoir reçu de traitement préalable pour la LLC, à l'exception des corticostéroïdes à forte dose et du rituximab pour le traitement des complications auto-immunes jusqu'à 4 semaines avant l'inclusion. L'intégralité des critères d'inclusion / d'exclusion de l'étude est détaillée dans l'annexe de la publication.

► Randomisation / stratification

Les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir soit l'association bendamustine/rituximab, soit l'ibrutinib en monothérapie, soit l'ibrutinib associé au rituximab.

L'étude a été stratifiée sur les critères suivants :

- méthylation ZAP70 : non méthylé (< 20 %) versus méthylé (≥ 20 %),
- catégorie de risque selon la classification modifiée de Rai²³ : intermédiaire versus élevée,
- présence ou non de délétion (del 17p ou del 11q), selon la méthode de FISH et selon une évaluation locale.

► Traitements reçus dans les groupes d'intérêt

- Groupe bendamustine + rituximab (BR) : 6 cycles de 28 jours en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité.
 - Bendamustine : 90 mg/m² en IV, les jours 1 et 2 de chaque cycle. Selon le choix de l'investigateur, la première dose de bendamustine pouvait être de 70 mg/m².
 - Rituximab (R) : 375 mg/m² en IV le 1^{er} jour du 1^{er} cycle puis 500 mg/m² en IV le 1^{er} jour des cycles 2 à 6.
- Groupe ibrutinib en monothérapie (I) : 420 mg/j par voie orale jusqu'à progression de la maladie ou toxicité.

► Critère de jugement principal

Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie (selon les critères de l'IWCLL) ou la date du décès qu'elle qu'en soit la cause.

► Critères de jugement secondaires

Survie globale (SG), taux de réponse globale et de réponse complète, maladie résiduelle minimale, temps jusqu'à progression, durée de réponse. En l'absence de hiérarchisation de ces critères, les résultats sont considérés exploratoires.

► Taille de l'échantillon

Afin de démontrer une réduction du risque de progression ou décès de 41 % entre le groupe ibrutinib et le groupe BR, correspondant à un Hazard Ratio (HR) de 0,586, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 0,025, la taille de l'échantillon a été évaluée à 332 patients. Les hypothèses retenues pour le calcul étaient les suivantes : 159 événements attendus, avec une PFS à 2 ans estimée à 61 % dans le groupe BR et 75 % dans le groupe ibrutinib et une PFS médiane de 34 versus 58 mois. Le nombre total de sujets nécessaires prévu a été évalué à 498 patients, tenant compte des deux autres comparaisons (IR versus BR et IR versus I, avec 166 patients par groupe). Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été estimé à 523.

► Méthode d'analyse des résultats

Afin de prévenir l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples et de garantir un risque alpha global de 5 % (test unilatéral), la méthode de Bonferroni a été utilisée pour les deux comparaisons à base de ibrutinib (I versus BR et IR versus BR) ; le risque alpha consenti pour chacune des comparaisons devenant 2,5 %. Pour la comparaison I versus BR, l'étude prévoyait

²² International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

²³ Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. Chronic lymphocytic leukemia: recent progression and future directions. New York: Liss, 1987: 253-64.

trois analyses intermédiaires et une analyse finale (tableau ci-dessous). Les méthodes de Lan-DeMets et O'Brien-Flemming permettaient de prendre en compte la multiplicité des analyses. Seules les données de la 2^{ème} analyse intermédiaire sont disponibles, avec un risque alpha alloué de 0,00153.

| Analyse | Nombre d'événements attendus | Risque alpha |
|--|------------------------------|----------------|
| 1 ^{ère} analyse intermédiaire | 53 (33 %) | 0,0001 |
| 2^{ème} analyse intermédiaire | 80 (50 %) | 0,00153 |
| 3 ^{ème} analyse intermédiaire | 120 (75 %) | 0,00965 |
| Analyse finale | 159 (100 %) | 0,025 |

Les médianes de SSP et de SG ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et un test du logrank a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR de la SSP, selon les critères de stratification et d'autres variables (âge, sexe, statut ECOG, mutation TP53, caryotype complexe, taux de LDH ou β 2microglobuline élevé, présence de splénomégalie).

Population de l'étude

- pour l'analyse principale (SSP) : ITT modifiée ayant exclus les patients inclus à tort
- pour l'analyse secondaire (SG) : ITT

8.1.2.2 Résultats

Effectifs

Au total, 547 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 183 patients dans le groupe bendamustine/rituximab (BR) et 182 patients dans le groupe ibrutinib, correspondant à la population ITT. L'analyse principale en ITT modifiée (exclusion des patients inclus à tort) a inclus 354 patients : 176 patients dans le groupe BR et 178 dans le groupe ibrutinib (cf. figure 1). A noter que 30 patients randomisés dans le groupe BR ont reçu de l'ibrutinib.

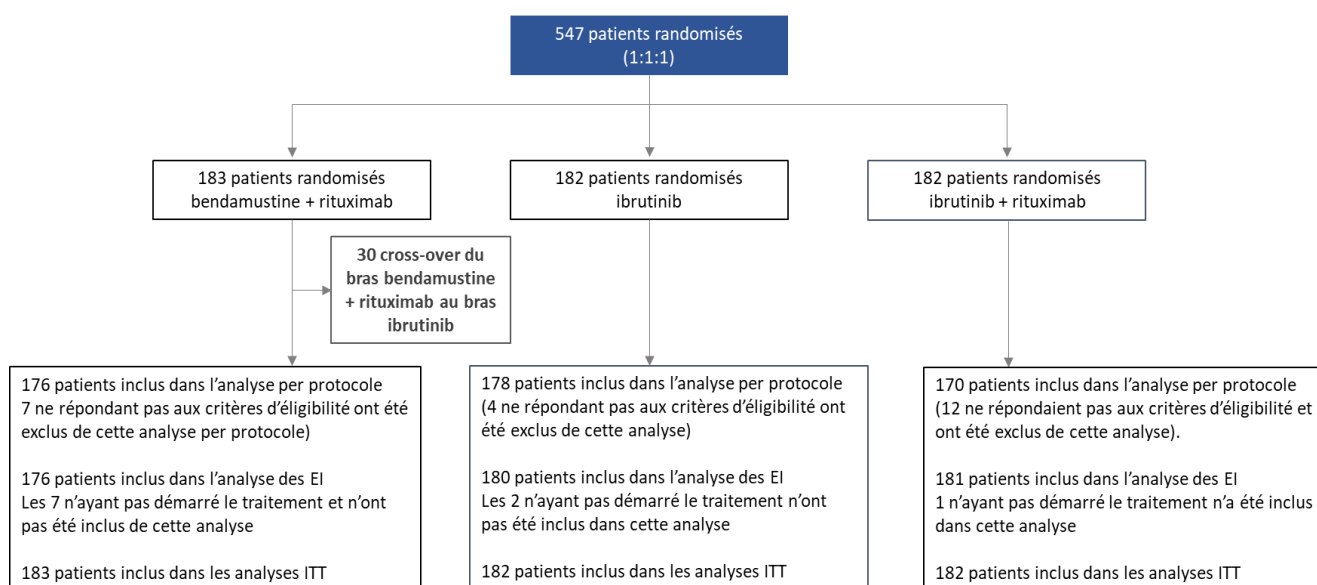


Figure 1 : Etude ALLIANCE : Disposition des patients – Source : Woyach 2018¹⁸

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les groupes ibrutinib et BR (cf. Tableau 1). Les patients inclus étaient majoritairement (67 %) des hommes, âgés de plus de 65 ans (âge médian : 71 ans), en bon état général (97 % avaient un statut ECOG 0-1). Ils avaient une LLC à risque intermédiaire (46 %) ou élevé (54 %) selon la classification de Rai, non prétraitée. Concernant les facteurs de mauvais pronostiques, une délétion 17p ou mutation TP53 était présente chez 16 % des patients (17 % dans le groupe BR et 14 % dans le groupe ibrutinib), 19 % étaient porteurs d'une délétion 11q et 29 % présentaient un caryotype complexe.

Tableau 1. Etude ALLIANCE : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Source : Woyach 2018¹⁸

| | Total (N =547) | Groupe B+R (N = 183) | Groupe I (N =182) | Groupe I+R (N=182) |
|---|-------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| Age (ans) - Médiane ; Min-max | 71 ; 65–89 | 70 ; 65–86 | 71 ; 65–89 | 71 ; 65–86 |
| Sexe masculin - n (%) | 367 (67) | 119 (65) | 123 (68) | 125 (69) |
| LLC à risque élevé selon la classification de Rai - n (%) | 296 (54) | 99 (54) | 99 (54) | 98 (54) |
| Score ECOG, n (%) | | | | |
| 0 | 271 (50) | 98 (54) | 87 (48) | 86 (47) |
| 1 | 259 (47) | 75 (41) | 90 (49) | 94 (52) |
| 2 | 17 (3) | 10 (5) | 5 (3) | 2 (1) |
| Analyse FISH selon la classification hiérarchique de Döhner <i>et al.</i> - n/N (%) | | | | |
| Del 17p | 34/542 (6) | 14/181 (8) | 9/181 (5) | 11/180 (6) |
| Del 11q | 105/542 (19) | 33/181 (18) | 35/181 (19) | 37/180 (21) |
| Trisomie 12 | 118/542 (22) | 40/181 (22) | 40/181 (22) | 38/180 (21) |
| Aucune | 90/542 (17) | 29/181 (16) | 32/181 (18) | 29/180 (16) |
| Del 13q | 195/542 (36) | 65/181 (36) | 65/181 (36) | 65/180 (36) |
| Mutation du gène TP53 - n/N (%) | 51/510 (10) | 16/174 (9) | 15/168 (9) | 20/168 (12) |
| Caryotype complexe* - n/N (%) | 143/499 (29) | 44/166 (27) | 39/165 (24) | 60/168 (36) |
| ZAP70 non méthylée - n/N (%) | 287/546 (53) | 95/182 (52) | 96/182 (53) | 96/182 (53) |
| Gène IGVH non muté - n/N (%) | 218/360 (61) | 71/123 (58) | 77/122 (63) | 70/115 (61) |

*défini par la présence de ≥ 3 anomalies non reliées, déterminées par revue centralisée

► Critères de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie (selon les critères de l'IWCLL) ou la date du décès quelle qu'en soit la cause. A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée en ITT modifiée après un suivi médian de 38 mois, la médiane de SSP dans le groupe BR a été de 43 mois [IC95% : 38 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. La SSP à 2 ans a été de 74 % [IC95 % : 66 – 80] dans le groupe BR versus 87 % [IC95 % : 81 – 92] dans le groupe ibrutinib, avec un HR = 0,39 [IC95 % : 0,26 – 0,58], p<0,001.

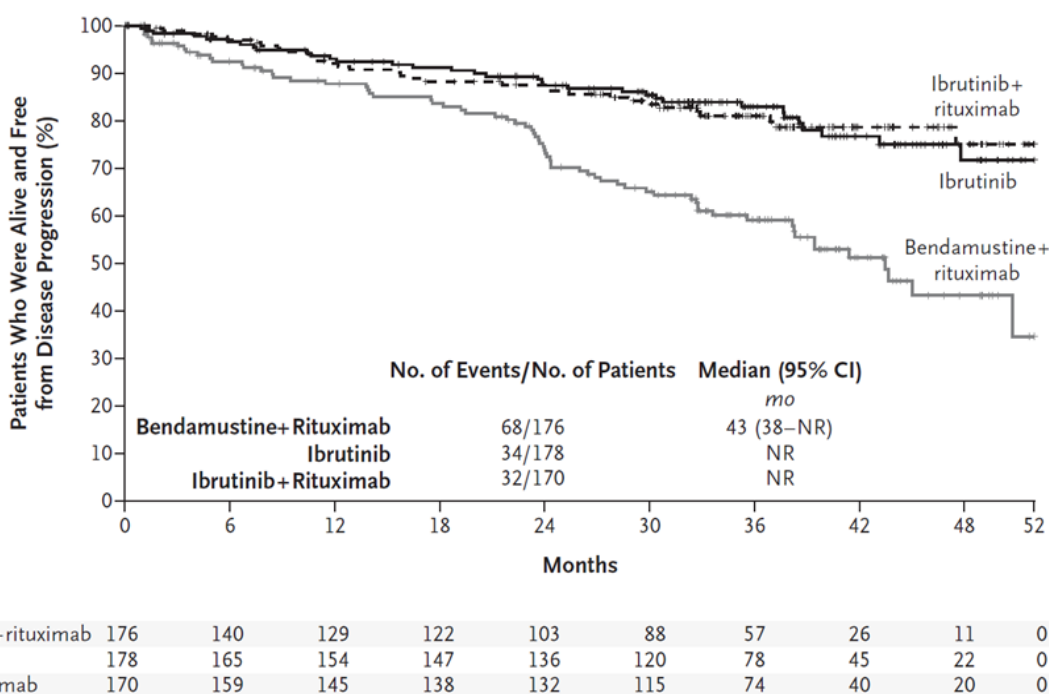


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans l'étude ALLIANCE (analyse principale ITT modifiée – 2^{ème} analyse intermédiaire) – Source : Woyach 2018¹⁸

Les résultats dans la population ITT sur le critère principal chez 182 patients du groupe BR et 183 patients du groupe ibrutinib ont été du même ordre que ceux observés en ITT modifiée (HR = 0,38 ;

IC95 % : 0,25 – 0,57). Cependant, cette analyse n'était pas prévue au protocole et est considérée comme exploratoire en l'absence d'ajustement du risque alpha.

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires, les résultats sont considérés exploratoires. L'évaluation de la survie globale lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire réalisée sur la population ITT n'a pas mise en évidence de différence entre les 2 groupes : 13 % (24/182) de décès dans le groupe ibrutinib versus 11 % (20/183) dans le groupe bendamustine/rituximab.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients n'était prévue dans l'étude clinique ALLIANCE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

Les résultats de qualité de vie de l'étude RESONATE 2 déjà évaluée par la commission de la Transparence dans son avis du 8 février 2017 n'ont pu être pris en compte en raison du caractère exploratoire de cette analyse. En effet, la séquence hiérarchique prévue pour l'analyse des critères de jugement secondaires d'efficacité (dont la qualité de vie) a été arrêtée suite aux résultats non significatifs sur la maladie résiduelle minimale.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques déjà analysées par la Commission¹

8.3.1.1 Etude comparative versus chlorambucil (PCYC-1115-CA ou RESONATE-2)

Après un suivi médian de 18,4 mois, la durée médiane d'exposition à l'ibrutinib a été de 17,4 mois versus 7,1 mois pour le chlorambucil. Le taux d'arrêt de traitement pour cause d'événements indésirables (EI) a été plus faible dans le groupe ibrutinib que dans le groupe chlorambucil (10 % versus 23 %). Les EI les plus fréquents dans les deux groupes de traitement (incidence \geq 20 % dans un des groupes) ont été la diarrhée, la fatigue, la toux, les nausées, les neutropénies, les anémies et les vomissements. La diarrhée (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 %), neutropénies (15,6 % et 22,7 %), et anémie (18,5 % et 20,5 %).

Parmi les EI d'intérêt particulier, la fréquence des événements hémorragiques était plus élevée dans le groupe ibrutinib (47,4 % versus 15,2 %), majoritairement de grade 1 ou 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 (ibrutinib) chez les sujets âgés sous anticoagulant. La fréquence des cas d'hypertension a été de 14,1 % dans le groupe ibrutinib (n=19) ; aucun cas n'a été rapporté dans le groupe chlorambucil.

8.3.1.2 Etude non comparative de suivi à long terme (PCYC-1103-CA)

Après un suivi de 3 ans, la durée médiane sous ibrutinib 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 grades \geq 3 les plus fréquemment rapportés étaient l'hypertension (23 %) et les pneumonies (6 %). L'incidence des EI de grades \geq 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 %.

8.3.2 Nouvelles données de tolérance : étude ALLIANCE

La population de tolérance correspondait aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 176 patients dans le groupe bendamustine/rituximab (BR) et 180 patients dans le groupe ibrutinib. Les données de tolérance du groupe ibrutinib en association au rituximab ne correspondant pas à l'AMM d'IMBRUVICA (ibrutinib), elles ne sont pas présentées dans l'avis.

En l'absence de rapport d'étude, les données de tolérance sont issues de la publication de l'étude, laquelle présente uniquement les événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 .

Au moment de la 2^{ème} analyse intermédiaire, 67 % des patients dans le groupe BR avaient reçu les 6 cycles de traitement prévus. Dans le groupe ibrutinib, la durée médiane de traitement a été de 32 mois [min-max : 0 à 51 mois]. L'incidence des arrêts de traitement a été plus importante dans le groupe BR (52 % versus 36 %).

L'incidence des EI hématologiques de grades ≥ 3 a été supérieure dans le groupe BR (61 %) par rapport à l'ibrutinib (41 %), avec notamment les neutropénies (40 % versus 15 %) et les thrombopénies (15 % versus 7 %). A l'inverse, plus d'EI non hématologiques de grades ≥ 3 ont été observés dans le groupe ibrutinib (74 % versus 63 %), avec notamment les infections (20 % versus 15 %), la fibrillation auriculaire (9 % versus 3 %) et l'hypertension (29 % versus 15 %).

L'incidence des événements hémorragiques de grade ≥ 3 sous ibrutinib a été de 2 % ; aucun cas n'a été observé dans le groupe BR. L'incidence des cancers secondaires a été comparable entre les deux groupes (13 %).

A la date de l'analyse, 13 % (24/182) des patients recevant ibrutinib étaient décédés versus 11 % (20/183) dans le groupe BR. Les causes principales de décès dans le groupe ibrutinib versus BR étaient la maladie (LLC/Richter) (n=7 dans les 2 groupes), une cause indéterminée (n=7 versus n=2), un cancer secondaire (n=4 versus n=2), un sepsis (n=2 versus n=3).

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

PGR d'IMBRUVICA (ibrutinib) – Version 14 (Août 2019) :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | <ul style="list-style-type: none"> - leucostase - hémorragie - syndrome de lyse tumorale - hépatotoxicité (incluant l'insuffisance hépatique) - cancer cutané non mélanomateux - pneumopathie interstitielle diffuse - fibrillation auriculaire - hypertension |
| Risques importants potentiels | <ul style="list-style-type: none"> - interactions médicamenteuses - anémie - neutropénie - thrombopénie - leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) - infections (incluant la réactivation virale) - arythmie cardiaque (incluant la tachyarythmie ventriculaire) - troubles gastro-intestinaux sévères - autre type de cancer (cancer cutané non mélanomateux exclus) - hypersensibilité - tératogénicité - troubles de l'œil - insuffisance rénale - réactions cutanées sévères |
| Informations manquantes | <ul style="list-style-type: none"> - utilisation en pédiatrie - utilisation pendant l'allaitement - utilisation chez les patients ayant des troubles cardiaques sévères |

-
- utilisation chez les patients ayant une atteinte rénale
 - utilisation chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction hépatique
 - utilisation au long cours (> 2 ans)
-

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni 4 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) depuis la précédente évaluation de l'ibrutinib (avis du 8 février 2017), correspondant aux PSUR 4, 5, 6 et 7 et couvrant les périodes du 13 mai 2016 au 12 novembre 2016, du 13 novembre 2016 au 12 mai 2017 et du 13 mai 2017 au 12 novembre 2017 et du 13 novembre 2017 au 12 novembre 2018.

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés ou mis à jour :

- Dans le RCP : réactivation hépatite B, tachyarythmie ventriculaire, événements hémorragiques, aspergillose, cryptococcose, pneumocystose et recommandation de traitement prophylactique pour les patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, hypertension, panniculite, neuropathie périphérique ;
- Dans le PGR : fibrillations auriculaires (risque identifié important), réactions cutanées sévères et LEMP (risques potentiels importants)

8.3.5 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 1 200 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et six études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LLC 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, rash, hémorragie (par exemple ecchymose), neutropénie, douleur musculosquelettique, nausées et thrombopénie. Les effets indésirables de grades 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été neutropénie, pneumonie et thrombopénie. »

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande de réévaluation par le laboratoire d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez des patients non précédemment traités (1^{ère} ligne), dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir uniquement chez les patients non éligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose.

Dans son avis du 8 février 2017, la Commission a octroyé à IMBRUVICA (ibrutinib) un SMR important dans cette indication chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose. La Commission n'a pas reconnu d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) compte tenu notamment de l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent. En effet, l'évaluation d'IMBRUVICA reposait principalement sur l'étude de phase III RESONATE-2 ayant démontré, après un suivi médian de 18 mois, un gain en survie sans progression (HR=0,16 ; IC95% : 0,09 – 0,28) et en survie globale (HR=0,16 ; IC 95% : 0,05 – 0,56) de ibrutinib par rapport au chlorambucil, comparateur non cliniquement pertinent en monothérapie. A noter que la présente réévaluation ne remet pas en cause les conclusions de l'avis du 17 juin 2015 pour les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 (non concerné par cette réévaluation).²

► Efficacité

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande une étude de phase III (ALLIANCE), randomisée, ouverte, ayant évalué la supériorité de ibrutinib versus l'association bendamustine/rituximab (BR).

Faute de rapport d'étude fourni par le laboratoire, les données présentées dans l'avis sont issues de la publication de l'étude.¹⁸. Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.

L'étude a randomisé 547 patients en 3 groupes de traitement (schéma 1:1:1) pour recevoir soit l'association bendamustine/rituximab, soit l'ibrutinib en monothérapie, soit l'ibrutinib associé au rituximab. Seuls les résultats de la comparaison de ibrutinib en monothérapie (correspondant à l'AMM d'IMBRUVICA) versus bendamustine/rituximab sont décrits.

Pour cette comparaison, trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Les résultats présentés dans la publication sont ceux de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole, après un suivi médian de 38 mois, avec un risque alpha consenti de 0,00153. Les patients étaient majoritairement des hommes (67 %), âgés de plus de 65 ans (âge médian : 71 ans), atteints de LLC à risque intermédiaire (46 %) ou élevé (54 %) selon la classification de Rai et naïfs de traitement. Concernant les facteurs de mauvais pronostics, une délétion 17p ou mutation TP53 était présente chez 16 % des patients (17 % dans le groupe BR et 14 % dans le groupe ibrutinib), 19 % étaient porteurs d'une délétion 11q et 29 % avaient un caryotype complexe.

A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire (ITT modifiée), la médiane de SSP (critère principal) dans le groupe BR a été de 43 mois [IC95 % : 38 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib. La SSP à 2 ans a été estimée à 74 % [IC95 % : 66 – 80] dans le groupe BR et à 87 % [IC95 % : 81 – 92] dans le groupe ibrutinib, avec un HR = 0,39 [IC95 % : 0,26 – 0,58], p<0,001.

Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes monothérapie par ibrutinib et BR sur la survie globale qui était un critère secondaire non hiérarchisé (résultat exploratoire).

Par ailleurs, aucune évaluation de la qualité de vie des patients n'était prévue dans cette étude.

► Tolérance

Dans l'étude ALLIANCE, d'après les données issues de la publication de Woyach 2018, au moment de la 2^{ème} analyse intermédiaire, 67 % des patients dans le groupe BR avaient reçu les 6 cycles de traitement prévus. Dans le groupe ibrutinib, la durée médiane de traitement a été de 32 mois [0 à 51 mois]. L'incidence des arrêts de traitement a été plus importante dans le groupe BR (52 % versus 36 %). L'incidence des EI hématologiques de grades ≥ 3 a été supérieure dans le groupe BR (61 %) par rapport à l'ibrutinib (41 %), avec notamment les neutropénies (40 % versus 15 %) et les thrombopénies (15 % versus 7 %). A l'inverse, plus d'EI non hématologiques de grade ≥ 3 ont été observés dans le groupe ibrutinib (74 % versus 63 %), avec notamment les infections (20 % versus 15 %), la fibrillation auriculaire (9 % versus 3 %) et l'hypertension (29 % versus 15 %). Enfin l'incidence des cancers secondaires (13 %) a été comparable entre les deux groupes.

Dans son avis de février 2017, la Commission avait souligné un surcroît d'événements hémorragiques sous ibrutinib par rapport au chlorambucil (étude RESONATE-2). Dans l'étude ALLIANCE, l'incidence des événements hémorragiques de grade ≥ 3 sous ibrutinib a été de 2 % ; aucun cas n'a été observé dans le groupe BR.

D'après le RCP, les effets indésirables (EI) survenant le plus fréquemment (≥ 20 %) ont été diarrhée, rash, hémorragie (par exemple ecchymose), neutropénie, douleur musculosquelettique, nausée et thrombopénie. Les effets indésirables de grades 3/4 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été neutropénie, pneumonie et thrombopénie. Le RCP a été mis à jour pour intégrer les infections opportunistes.

► Discussion

La Commission déplore que le laboratoire Janssen-Cilag n'ait pas été en mesure de fournir ce rapport d'étude académique. En l'état, les résultats issus d'une publication ne permettent pas une analyse exhaustive des données et de s'affranchir des incertitudes. Par ailleurs, l'étude ALLIANCE à l'appui de la demande de réévaluation présente des limites. Un biais d'évaluation du critère de jugement principal par les investigateurs en ouvert ne peut être écarté. De plus, l'analyse principale ayant été réalisée en ITT modifiée, la comparabilité entre les groupes n'est plus assurée. Enfin, il est à noter que l'association bendamustine + rituximab n'est pas un comparateur pertinent chez les patients présentant une délétion 17p ou mutation TP53 (17 % des patients inclus), pour lesquels il existe une perte de chance de recevoir l'immunochimiothérapie ; le traitement de référence chez ces patients étant l'ibrutinib en monothérapie.

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques ayant démontré un gain en survie sans progression par rapport à un comparateur cliniquement pertinent (bendamustine/rituximab) avec les réserves méthodologiques émises,
- et de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale ou la qualité de vie,
- des données initiales ayant démontré la supériorité d'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale,
- du profil de tolérance connu de l'ibrutinib,
- de la modalité d'administration d'IMBRUVICA (ibrutinib) par voie orale par rapport aux autres alternatives disponibles,

il est attendu un impact supplémentaire d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie sur la morbi-mortalité des patients atteints d'une LLC non précédemment traités et non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, IMBRUVICA apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

08.5 Programme d'études

Etudes en cours avec l'ibrutinib dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC :

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Traitements | Disponibilité des données |
|----------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| ECOG-1912 | Phase III, randomisée, en DA, chez les patients <u>éligibles</u> à un traitement à base de fludarabine à pleine dose | Ibrutinib / rituximab vs rituximab/fludarabine/ chlorambucil | Présentées au congrès de l'ASH 2018 |
| CR108428 | Phase III, randomisée, en DA, chez les patients <u>non éligibles</u> à un traitement à base de fludarabine à pleine dose | Ibrutinib / vénétoclax vs obinutuzumab/chlorambucil | Attendues en 2021 |
| PCYC-1130-CA (ILLUMINATE) | Phase III, randomisée, en DA, chez les patients <u>non éligibles</u> à un traitement à base de fludarabine à pleine dose | Ibrutinib / obinutuzumab vs obinutuzumab/chlorambucil | En cours d'évaluation par la CT |

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients naïfs de traitement et en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, la stratégie thérapeutique est la suivante : ^{10,11,12}

- Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) est le traitement de référence.
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou ayant des comorbidités (insuffisance rénale avec clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 ml/min et sujets fragiles dont les comorbidités impacteraient l'aptitude à tolérer une infection sévère) les rendant inéligibles au protocole standard R-FC à « pleine dose », les options sont :
 - o ibrutinib (IMBRUVICA) en monothérapie,
 - o obinutuzumab (GAZYVARO) en association au chlorambucil (CHLORAMINOPHENE),
 - o bendamustine (LEVACT) en association au rituximab.

En présence d'une délétion 17p ou mutation TP53, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est le traitement de référence. ^{2,11,12}

Place d'IMBRUVICA dans la stratégie thérapeutique :

IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie reste un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités les rendant inéligibles à un traitement par la fludarabine à pleine dose, en l'absence d'anomalies génétiques (délétion 17p et mutation TP53).

Pour rappel, IMBRUVICA n'a pas de place dans la stratégie des patients éligibles à la fludarabine à pleine dose (avis de la Commission du 8 février 2017).

La place dans la stratégie thérapeutique d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie en présence d'une délétion 17p ou mutation TP53 est inchangée (avis de la Commission du 17 juin 2015).

La Commission rappelle les risques encourus avec l'utilisation d'IMBRUVICA (ibrutinib) notamment chez les patients sous antiplaquettaires ou sous anticoagulants.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (LLC) (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.
- ▶ IMBRUVICA (ibrutinib) est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Les alternatives médicamenteuses sont les médicaments cités dans le chapitre 05. « Comparateurs cliniquement pertinents »
- ▶ IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est un traitement de 1^{ère} intention de la LLC chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose. Pour rappel, IMBRUVICA n'a pas de place dans la stratégie des patients éligibles à la fludarabine à pleine dose (avis de la Commission du 8 février 2017). La place d'IMBRUVICA en monothérapie en présence d'une délétion 17p ou mutation TP53 est inchangée (avis de la Commission du 17 juin 2015).

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (aux stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital,
- de son incidence chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié sur la morbi-mortalité des patients non précédemment traités et non éligibles à la fludarabine à pleine dose,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients,
- et de l'impact potentiel sur l'organisation des soins (suivi en consultation) de par l'administration par voie orale, au regard des alternatives,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMBRUVICA reste important en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités, uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités », uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et aux posologies de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des nouvelles données disponibles issues de l'étude ALLIANCE
 - qui démontrent la supériorité de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à l'association bendamustine/rituximab, comparateur cliniquement pertinent,
 - avec un gain démontré sur la survie sans progression (HR = 0,39 ; IC95 % : 0,26 – 0,58) évaluée en ouvert par les investigateurs, chez des patients âgés de plus de 65 ans, les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose,
 - sans gain démontré sur la survie globale (critère secondaire considéré comme exploratoire),
 - et en l'absence de recueil de données sur la qualité de vie,
- des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale,
- du profil de tolérance hématologique plus favorable de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab, bien que l'ibrutinib présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle,
- et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles,

la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

010.3 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) correspond à l'ensemble des patients ayant une LLC au stade B ou C de la classification de Binet, relevant d'un traitement de 1^{ère} ligne et non éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine à pleine dose (âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine).

En 2018, la prévalence de la LLC en France à 5 ans a été estimée à 11 000 cas (43 pour 100 000) et 23 000 cas à 15 ans (88 pour 100 000).²⁴ L'incidence était estimée à 4 674 nouveaux cas annuels.⁴

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40 % des cas, soit 1 870 patients par an.²⁵

Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion 17p et/ou une mutation TP53, soit entre 93 et 187 patients.

Parmi les patients ne présentant pas ces aberrations génétiques, environ la moitié est considérée inéligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose¹⁷, soit environ 860 patients. Il s'agit probablement d'une sous-estimation compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine.

Au total, la population cible d'IMBRUVICA en monothérapie en 1^{ère} ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose peut être estimée à environ 860 patients par an (sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine).

²⁴ Colonna M, Boussari O, Cowpli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018 Oct;56:97-105

²⁵ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J of Haematol* 2008; 81:253-8.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Le conditionnement de 90 gélules est adapté aux conditions de prescription et dispensation pour le traitement de la LLC, à savoir 3 gélules (420 mg) une fois par jour.

A noter qu'un nouveau conditionnement adapté à la posologie est disponible en boîte de 30 comprimés pelliculés de 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg.²⁶

► Autres demandes

La Commission déplore que le laboratoire n'ait pas déposé le rapport de l'étude académique ALLIANCE.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 4 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020 |
| Parties prenantes / expertise externe | Oui (association patient) : « Soutien, Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et à la Maladie de Waldenström » |
| Présentations concernées | <u>IMBRUVICA 140 mg, gélule</u> B/90 (CIP : 34009 279 498 4 5) B/120 (CIP : 34009 279 499 0 6) |
| Demandeur | JANSSEN-CILAG |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 21/10/2014 Extension d'indication du 26/05/2016 en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités PGR Mesures listées dans l'Annexe II de l'AMM : Soumission des résultats actualisés annuellement pour l'étude PCYC-1112-CA en termes 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 (Q2 2019) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament orphelin (26 avril 2012) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) |
| Code ATC | L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01XE27 ibrutinib |

²⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence d'IMBRUVICA (ibrutinib) du 4 mars 2020 : mise à disposition d'une nouvelle présentation.