



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

3 FEVRIER 2021

ibrutinib

IMBRUVICA 140 mg, gélule

IMBRUVICA 140 mg, comprimé pelliculé

IMBRUVICA 280 mg, comprimé pelliculé

IMBRUVICA 420 mg, comprimé pelliculé

IMBRUVICA 560 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au rituximab pour le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, uniquement chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.

Avis défavorable au remboursement en association au rituximab pour le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, chez les patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au protocole d'immunochimiothérapie FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion del17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 ou d'une délétion del17p, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.
- En l'absence de mutation TP53 ou de délétion del17p, chez les patients sans comorbidités significatives, l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) est le traitement de référence. Chez ces patients, en cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'ibrutinib est recommandé au niveau international avec, en alternative restant disponible, le protocole FCR. A noter néanmoins qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion del17p. Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole FCR, les options sont : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-CIb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR), VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN) ou IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

Place du médicament

IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est un traitement de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ou de mutation TP53.

Considérant à la fois le besoin médical distinct, les dernières recommandations internationales et les analyses exploratoires en sous-groupe de l'étude E1912 suggérant un bénéfice de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR uniquement chez les patients ayant un statut IGVH non-muté, il convient d'adapter la stratégie thérapeutique selon le statut IGVH du patient :

- Chez les patients ayant un statut IGVH non-muté, l'association ibrutinib (administré en continu) + rituximab (administré sur 6 mois) est le traitement de première intention.
- Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix entre la thérapie ciblée (ibrutinib administré en continu + rituximab sur 6 mois) et l'immunochimiothérapie (protocole FCR administré sur 6 mois) doit être discuté en tenant compte de la tolérance, de la profondeur de la réponse attendue, des modalités d'administration (durées et voies d'administration), et des préférences du patient.

Pour rappel, dans l'étude E1912, des résultats exploratoires ont suggéré une réponse au traitement rarement profonde dans le groupe ibrutinib + rituximab (8% de MRD négative versus 59% dans le groupe FCR).

S'agissant de la toxicité, l'association ibrutinib + rituximab présente un profil de tolérance cardiovasculaire et hémorragique tandis que le protocole FCR est associé à un risque de myélodysplasie et leucémies aiguës.

Chez les patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53, la place de l'association ibrutinib + rituximab n'est pas établie, faute de données. Chez ces patients, il est rappelé qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est un traitement de 1^{ère} ligne (avis de la Commission du 17 juin 2015 et du 20 mars 2020).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr