



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 AVRIL 2020

ibrutinib
IMBRUVICA 140 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie de prise en charge de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) en première ligne repose sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome.

En deuxième ligne la stratégie de prise en charge de la MW (patients en rechute) dépend du délai de rechute et repose soit sur une chimio-immunothérapie à base de rituximab soit sur une monothérapie par IMBRUVICA (ibrutinib).

Place du médicament

IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

Motif de l'examen	Extension d'indication.
Indication concernée	« IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström ».
SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré la démonstration d'une supériorité de l'ibrutinib en association au rituximab par rapport à une monothérapie par rituximab en termes de survie sans progression (HR=0,20 (IC95% = [0,11 ;0,38]), p<0,0001), la Commission souligne les nombreuses incertitudes quant à l'intérêt clinique de cette association considérant : - l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostic, avec des patients en 1^{ère} ligne et des patients en rechute, - l'absence de gain démontré sur la survie globale (arrêt de la séquence hiérarchique) ; - le comparateur de l'étude (rituximab en monothérapie) qui ne correspond pas au traitement actuellement recommandé, fondé sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome ; - l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard des alternatives ; - l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de l'association ibrutinib / rituximab et la place de cette association par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle. Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que cette association (ibrutinib + rituximab) n'a pas de place dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.
Population cible	Sans objet.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication d'IMBRUVICA (ibrutinib) 140 mg, gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) en association au rituximab.

Cette nouvelle indication a été octroyée à IMBRUVICA (ibrutinib) le 2 août 2019 par l'EMA dans l'indication en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW.

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.

Pour rappel, la commission de la Transparence a déjà évalué IMBRUVICA (ibrutinib) dans l'extension d'indication de la MW en monothérapie dans son avis du 30 novembre 2016. La Commission a octroyé :

- un service médical rendu (SMR) important en monothérapie en deuxième ligne ou plus de traitement de la MW avec une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV),
- un SMR insuffisant en monothérapie en première ligne de traitement¹.

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 du RCP).

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

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

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et macroglobulinémie de Waldenström (MW) :

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

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

¹ Avis de la commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA (ibrutinib). 30 novembre 2016.

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire de cellules lymphoplasmocytaires monotypiques, qui produisent et sécrètent une immunoglobuline M (IgM) monoclonale. Elle est associée à diverses manifestations cliniques ou biologiques (cytopénies, hyperviscosité, neuropathie périphérique, cryoglobulinémie, atteinte extra-médullaire). La MW est une maladie rare représentant 1 à 2% des hémopathies malignes B, mettant en jeu le pronostic vital. Elle affecte principalement les sujets âgés (âge médian de 63 - 75 ans)².

L'instauration d'un traitement est guidée par la symptomatologie de la maladie (cytopénie, hyperviscosité, neuropathie modérée à sévère, amyloïdose, cryoglobulinémie symptomatique, agglutinines froides). L'objectif du traitement est notamment de corriger les symptômes de la MW et d'éviter la progression de la maladie.

Le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome ;
- En deuxième intention, chez les patients présentant des comorbidités et les rendant inéligibles à une chimio-immunothérapie, sur une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique ou rituximab ou IMBRUVICA (ibrutinib).

La plasmaphérèse est recommandée en premier lieu pour un contrôle immédiat de la maladie notamment chez les patients avec une hyperviscosité symptomatique. Dans certains cas, la greffe de cellules souches peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur. Des traitements de rattrapage peuvent impliquer l'utilisation des agents initiaux (rituximab, ibrutinib, ...) ou d'agents d'une classe différente, seuls ou combinés. Le traitement de deuxième ligne ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

Le temps de survie médian est de 5 à 6 ans après le début du traitement, mais la MW peut se stabiliser ou progresser lentement pendant plusieurs années avant de nécessiter un traitement³.

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

² Kastiris E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018, Vol. 29 Suppl 4: iv41-iv50.

³ Macroglobulinémie de Waldenström. Site orphanet : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10313&Disease_Search_diseaseGroup=waldenstrom&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=10313&Disease_Search_diseaseGroup=waldenstrom&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Macroglobulinemie-de-Waldenstrom&title=Macroglobulin%20de%20Waldenstr%20F6m&search=Disease_Search_Simple).

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab sont les thérapeutiques à visée curative utilisées dans les différentes situations cliniques couvertes par l'AMM. Les CCP sont présentés ci-après, par indication.

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une indication superposable à cette extension d'indication d'IMBRUVICA (ibrutinib).

► Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique naïfs de traitement (1^{ère} ligne)

Le traitement de première ligne repose sur le rituximab en association avec un agent alkylant (bendamustine, cyclophosphamide) ou un inhibiteur du protéasome (bortézomib)².

Chez les patients avec de fortes comorbidités ou ne pouvant pas bénéficier d'une chimio-immunothérapie en association, le rituximab est recommandé.

Bien que disposant d'une AMM dans « **le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée** », IMBRUVICA (ibrutinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant en première ligne de traitement pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 30/11/2016).

► Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique (2^{ème} ligne ou plus)

Le traitement de deuxième ligne ou plus repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou sur une chimio-immunothérapie à base de rituximab.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
IMBRUVICA (ibrutinib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.	30/11/2016	- Important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation	ASMR IV dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab sont :

- En 1^{ère} ligne (patients naïfs de traitement) : les médicaments utilisés en association au rituximab (agents alkylants ou inhibiteurs du protéasome) ;
- En 2^{ème} ligne ou plus (patients en rechute) : les médicaments utilisés en association au rituximab (agents alkylants ou inhibiteurs du protéasome) ou IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Oui	MW (R/R)
Allemagne	Oui	Oui	MW
Pays-Bas	Oui	Oui	MW
Belgique	Oui	Oui	MW
Espagne	Oui	Oui	MW
Italie	Oui	Oui	MW
USA Waldenström's macroglobulinemia WM frontline combo (I+R, 1127)	Oui	Oui	MW (R/R)

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2016 (inscription)
Indication	« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. »
SMR (libellé)	« - important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström - insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« La monothérapie par IMBRUVICA est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. »
ASMR (libellé)	« Compte tenu : - de la quantité d'effet observée chez des patients prétraités (le nombre médian de lignes antérieures de traitement était égal à 2), - de l'absence d'alternative validée par une AMM, - du profil de tolérance, La Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. »
Etudes demandées	Sans objet.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La demande d'inscription d'IMBRUVICA (ibrutinib) repose sur une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo (étude PCYC-1127-CA), l'essai iNNOVATE. L'étude comprend une sous-analyse en ouvert évaluant l'efficacité et la tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie chez les patients adultes atteints d'une MW réfractaires au rituximab, ne correspondant pas à l'indication évaluée. Les résultats de cette sous-étude ne seront pas détaillées ci-après.

Référence	Etude PCYC-1127-CA (iNNOVATE)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02165397
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'ajout de l'ibrutinib au rituximab <i>versus</i> rituximab + placebo en termes de survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) chez des patients adultes atteints de MW.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, double aveugle, comparative <i>versus</i> rituximab + placebo. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : - IPPS MW à l'inclusion (faible <i>versus</i> intermédiaire <i>versus</i> élevé), - Nombre de traitements systémiques antérieurs (0, 1-2 <i>versus</i> ≥ 3), - Indice de performance ECOG (0-1 <i>versus</i> 2). Les sujets traités par l'association placebo et rituximab et pour lesquels la maladie progresse peuvent bénéficier du traitement par ibrutinib (cross-over) après la levée de l'insu par le sponsor et la confirmation de la progression de la maladie.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 07/07/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/10/2017 Etude conduite dans 48 centres dans 9 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 27 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans ou plus, - MW non traitée ou déjà traitée (les patients préalablement traités devaient avoir une progression de la maladie documentée ou au mieux une absence de réponse [maladie stable (MS)] à la suite du traitement le plus récent), - Diagnostic clinico-pathologique de MW confirmé par le laboratoire central selon les critères de consensus du panel du second IWWM, - Maladie mesurable définie par un taux sérique d'IgM monoclonale > 0,5 g/dL, - Maladie symptomatique remplissant au moins une des recommandations du second IWWM pour la nécessité d'un traitement, - Les fonctions hématologique, hépatique, et rénale adéquates, et un temps de prothrombine /INR tels que définis dans le protocole, - Un score de performance (ECOG) ≤2.
Principaux critères de non-inclusion	- Maladie réfractaire à un traitement antérieur à base de rituximab, définie comme : - o une récurrence/rechute après le dernier traitement antérieur à base de rituximab moins de 12 mois après la dernière dose de rituximab, - o ou un échec à obtenir au moins une réponse mineure (RM) [réduction des IgM sériques par rapport à l'inclusion ≥ 25% mais < 50%] après le dernier traitement antérieur à base de rituximab), - Traitement antérieur à base de rituximab dans les 12 mois précédant la première administration du traitement de l'étude, - Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne dans les 12 mois précédant l'inclusion, ou maladie cardiovasculaire cliniquement significative, ou troubles de la coagulation /saignements.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe A : Ibr + R :</u> - Ibrutinib 420 mg/j (3 gélules), voie orale, en continu jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du traitement, - Rituximab 375 mg/m², voie intraveineuse, au jour 1 des semaines 1 à 4 et des semaines 17 à 20. <u>Groupe B : Pbo + R :</u> - Placebo (3 gélules), voie orale, en continu jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du traitement, - Rituximab 375 mg/m², voie intraveineuse, au jour 1 des semaines 1 à 4 et des semaines 17 à 20.
Critère de jugement principal	<u>Survie sans progression (SSP)</u> évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression ou de décès évalué selon le critère IWWM 6^{ème} édition modifié. Une analyse ITT a été utilisée pour évaluer ce critère.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés :</u> 1. Taux de réponse globale défini comme la proportion de sujets qui ont atteint au minimum une réponse partielle selon les critères IWWM 6^{ème} édition. 2. Temps jusqu'au traitement suivant défini entre la date de randomisation et la date début de tout traitement ultérieur. 3. Amélioration hématologique durable, définie par une amélioration du taux d'hémoglobine maintenue pendant au moins 56 jours sans transfusion sanguine ni recours aux facteurs de croissance : - o une augmentation d'au moins 20 g/L par rapport à la valeur basale ou, - o une Hb > 110 g/L avec une augmentation d'au moins 5 g/L amélioration si la valeur basale ≤ 110 g/L, 4. Amélioration de la fatigue liée à une maladie chronique, définie par une augmentation d'au moins 3 points par rapport à l'inclusion du score de la sous-échelle à 13 items FACIT-Fatigue à tout moment du traitement ou avant l'initiation du traitement suivant (à la semaine 25), 5. Survie globale mesurée entre la date de randomisation et la date de décès du patient tout cause confondue. Seul le premier critère de taux réponse globale a été évalué par le comité de relecture indépendant (CRI). A noter que le score de survie globale (SG) n'a pas été testée lors de l'analyse intermédiaire. <u>Critères exploratoires :</u> - qualité de vie (évaluée par les échelles FACT-An⁴, EQ-5D-5L⁵), - durée de la réponse définie comme la durée en jours à partir de la date documentant une réponse (partielle ou au-delà) et la date documentant une progression ou un décès, - taux de réponse clinique défini comme la proportion de sujets qui ont atteint au minimum une réponse mineure.

⁴ FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*) est un auto-questionnaire spécifique de l'anémie permettant d'évaluer les conséquences de l'anémie sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. Ce questionnaire comprend 55 items : 29 questions issues de l'échelle générique FACT-G (5 modules portant sur le bien-être physique, le bien-être social/familial, le bien-être émotionnel, le bien-être fonctionnel et la relation avec le médecin), 20 questions additionnelles (13 axées sur la fatigue ressentie et 7 items additionnels couvrant les autres symptômes liés à l'anémie). Pour chaque question, le patient a le choix entre 5 possibilités de réponses fermées, scorées de 0 à 4. Un sous score est calculé pour chaque sous dimension en faisant la somme algébrique des scores des questions de la sous dimension. A la fin des questions de chaque sous dimension, une échelle visuelle analogique fait la synthèse de la série de questions : le patient doit situer son état entre 0 (le pire) et 1 (le mieux) sur une ligne de 10 centimètres. Le score général est converti après transformation linéaire en un score qui s'étend de 0 à 100. Les notes élevées traduisent une bonne qualité de vie (Borget I. et al. 2007).

⁵ Le changement du score d'utilité pondéré à l'inclusion pour chaque évaluation sera résumé. Les scores pour les 5 dimensions catégorielles seront utilisés pour calculer un score d'utilité unique allant de 0 à 1 représentant l'état de santé général du patient. Les facteurs de pondération du Royaume-Uni seront utilisés pour générer des utilités pour les patients à partir des 5 dimensions.

Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille d'échantillon reposait sur l'utilisation d'un test de log-rank bilatéral pour la SSP en prenant en compte les éléments suivants : - randomisation avec un rapport 1:1 entre les 2 bras de traitement ; - HR attendu de 0,5 soit une augmentation d'un facteur 2 de la médiane de la SSP dans le bras lbr+R par rapport au bras Pbo+R (médiane de la SSP de 30 mois <i>versus</i> 15 mois) avec une distribution exponentielle de la SSP ; - une puissance minimum de 80% ; - un niveau de significativité bilatéral globale de 0,05 ; - une analyse intermédiaire après environ 50 événements de SSP (70% de l'information). Sur la base de l'hypothèse de gain de SSP ci-dessus et d'un recrutement d'environ 12 patients par mois, le nombre de patients nécessaires était d'environ 150 patients (75 patients dans chaque bras) pour observer 71 événements dans les 27 mois après le 1er patient randomisé.
Méthode d'analyse des résultats	Une analyse intermédiaire avait été planifiée après la survenue de 50 événements de SSP confirmés par le comité de relecture indépendant (CRI) avec un risque alpha de 0,015, pour préserver un risque alpha global de 0,05. Une analyse finale avait été planifiée après 70 événements de SSP confirmés par le CRI. Un niveau de significativité bilatéral du risque alpha de 0,023 pour l'analyse intermédiaire a été réévalué sur la base du nombre d'événements réellement observé de SSP et confirmé par le CRI (méthode de O'Brien Fleming). L'analyse intermédiaire de la SSP a été considérée comme l'analyse finale de la SSP. <u>Analyse du critère de jugement principal :</u> L'effet du traitement par lbr+R comparé à Pbo+R a été évalué par un test du log-rank stratifié ajusté pour les 2 facteurs de stratification : - IPSS MW évalué à l'inclusion (faible, intermédiaire, élevé) ; - Le nombre de traitements systémiques antérieurs (0, ≥1). Le HR et son intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) basé sur un modèle de régression de Cox stratifié a été calculé avec une analyse de Kaplan-Meier pour la distribution de la SSP, la médiane de la SSP étant estimée avec son IC_{95%} bilatéral. <u>Analyses de sensibilité :</u> Les analyses de sensibilité concernant le critère principal de survie sans progression ont été menées chez : - les patients ayant reçu une chimiothérapie à la suite du traitement de l'essai étant censurés à la dernière évaluation de la maladie ne montrant pas de signes de progression avant le début de la nouvelle chimiothérapie ; - les patients ayant manqué ≥2 évaluations planifiées consécutives de la maladie juste avant la revue du comité de relecture indépendant confirmant la progression de la maladie ou juste avant le décès étant censurés à la date de la dernière évaluation de la maladie précédant la progression de la maladie ou le décès. D'autres analyses de sensibilité ont été menées sur le critère principal de : - SSP évaluée par l'investigateur ; - SSP évaluée par le CRI non stratifiée. <u>Analyse des critères de jugement secondaires selon une séquence hiérarchique :</u> Si une différence significative pour le critère principal d'efficacité était obtenue, les tests des critères secondaires étaient effectués selon une séquence hiérarchique avec un contrôle du risque alpha établi à 0,05 (test bilatéral). Les critères secondaires ont été testés selon la séquence hiérarchique mentionnée ci-dessous. La survie globale (SG) n'a pas été testée à l'analyse intermédiaire. Séquence hiérarchique des critères secondaires : 1) taux de réponse globale, 2) temps jusqu'au traitement suivant, 3) taux d'amélioration de l'hémoglobine durable, 4) proportion de patients ayant une augmentation ≥ 3 points à la semaine 25 par rapport à l'inclusion du score de la sous-échelle fatigue du score FACIT-Fatigue,

5) survie globale.

Analyses en sous-groupes prévues au protocole

Populations d'analyse :

La **population en intention de traiter (ITT)** comprend tous les patients randomisés, indépendamment du traitement effectivement reçu. Cette population est la population principale pour les analyses des critères d'efficacité.

La **population de tolérance** comprend tous les patients qui ont reçu au moins une administration du traitement de l'étude (rituximab, ibrutinib/placebo). La population de tolérance a été utilisée pour l'analyse des données de tolérance (y compris les doses reçues).

Principaux amendements au protocole :

3 amendements au protocole (le dernier le 09/10/2015 soit avant le gel de base) ; les principales modifications au protocole ont été :

- Amendement 1 (07/03/2014) :
 - Ajout d'une étude ancillaire en ouvert pour les patients réfractaires au traitement à base de rituximab conformément aux avis scientifiques reçus de l'agence européenne du médicament (sujet non éligible aux traitements par Ibr+R ou par Pbo+R dans l'étude randomisée peut être enrôlé dans une sous-étude pour recevoir de l'ibrutinib en monothérapie) ;
 - Inclusion étendue aux patients ayant un score ECOG de 2 ;
 - Modification des critères de stratification en remplaçant l'exposition antérieure au rituximab (oui/non) par le score ECOG (0-1 vs 2) ;
 - Modification du critère secondaire FACT-An en critère exploratoire.
- Amendement 2 (09/02/2015) :
 - Inclusion étendue aux patients atteints de MW non préalablement traités ;
 - Modification du critère de stratification sur le nombre de lignes de traitements antérieurs (de 1-2 *versus* 3 à 0 *versus* 1-2 *versus* ≥ 3) ;
 - Modification du seuil pour l'analyse intermédiaire de 60% (42 événements de PFS) à 70% (50 événements de PFS).
- Amendement 3 (09/10/2015) :
 - Inclusion étendue aux patients ayant des résultats de coagulation anormaux sans rapport avec une coagulopathie, ou un trouble du saignement lié à une substance interférant avec la coagulation ;
 - Mise à jour du critère d'inclusion pour le prochain traitement par ibrutinib pour autoriser les patients ayant une atteinte du SNC par MW.

Résultats :

A la date d'extraction des données (17 octobre 2017), l'analyse intermédiaire a été menée sur la base de 56 événements de SSP représentant 79% des événements de SSP total. L'analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse finale du critère principal de SSP. Ainsi, les résultats présentés ci-après concerne l'analyse finale de l'étude.

► Effectifs

Au total, 150 patients ont été randomisés dans chacun des deux bras de traitement de l'étude PCYC-1127-CA :

- Groupe ibrutinib + rituximab : 75 patients,
- Groupe placebo + rituximab : 75 patients.

Au moment de l'extraction (17 octobre 2017) :

- Dans le groupe ibrutinib et rituximab, 74,7% des patients étaient encore en cours de traitement. A l'inverse, 25,3% des patients avaient arrêté l'ibrutinib. Les principales raisons étaient la progression de la maladie (9,3%), les événements indésirables (5,3%), la décision de l'investigateur (2,7%) et la sortie sur décision du patient de l'étude (8,0%).

- Dans le groupe placebo et rituximab, 34,7% des patients étaient encore en cours de traitement. A l'inverse, 65,3% des patients avaient arrêté le placebo. Les principales raisons étaient la progression de la maladie (44,0%), la sortie sur décision du patient de l'étude (9,3%), la décision de l'investigateur (8,0%) et les événements indésirables (4,0%).

La répartition des patients inclus dans l'étude est résumée dans le tableau 1 ci-après.

Tableau 1 : Répartition des patients dans l'étude PCYC-1127-CA

Répartition de la phase de traitement de l'étude	Groupe Ibr+R (N = 75)	Groupe Pbo+R (N = 75)	Total (N = 150)
Répartition Ibrutinib/placebo			
N'a pas reçu le traitement de l'étude	0	0	0
Arrêt	19 (25,3%)	49 (65,3%)	68 (45,3%)
En cours	56 (74,7%)	26 (34,7%)	82 (54,7%)
Principale raison d'arrêt d'ibrutinib/placebo			
Progression de la maladie	7 (9,3%)	33 (44,0%)	40 (26,7%)
Événement indésirable	4 (5,3%)	3 (4,0%)	7 (4,7%)
Sortie du patient	6 (8,0%)	7 (9,3%)	13 (8,7%)
Décision de l'investigateur	2 (2,7%)	6 (8,0%)	8 (5,3%)
Répartition Rituximab			
N'a pas reçu rituximab	0	0	0
Arrêt	5 (6,7%)	22 (29,3%)	27 (18,0%)
Complété	70 (93,3%)	53 (70,7%)	123 (82,0%)
En cours	0	0	0
Principale raison de l'arrêt de rituximab			
Progression de la maladie	0	6 (8,0%)	6 (4,0%)
Événement indésirable	2 (2,7%)	9 (12,0%)	11 (7,3%)
Sortie du patient	3 (4,0%)	4 (5,3%)	7 (4,7%)
Décision de l'investigateur	0	3 (4,0%)	3 (2,0%)
Répartition de la phase de suivi de l'étude			
Statut du patient			
Traité	56 (74,7%)	26 (34,7%)	82 (54,7%)
Suivi	13 (17,3%)	38 (50,7%)	51 (34,0%)
Sorti de l'étude	6 (8,0%)	11 (14,7%)	17 (11,3%)
Croisement avec ibrutinib		30 (40,0%)	
Décès après croisement		2 (2,7%)	
Principale raison de l'arrêt de l'étude			
Décès	3 (4,0%)	6 (8,0%)	9 (6,0%)
Perte de vue	0	1 (1,3%)	1 (0,7%)
Retrait du consentement	3 (4,0%)	4 (5,3%)	7 (4,7%)

Ibr+R : ibrutinib et rituximab ; Pbo+R : placebo et rituximab

Les déviations majeures au protocole de l'étude ont concerné environ 5% des patients du groupe contrôle et aucun patient du groupe expérimental. Elles ont conduit à la sortie de l'étude d'un patient issu du groupe contrôle.

■ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 150 patients inclus dans l'étude, l'âge médian était de 69,0 ans (intervalle de 36 à 89 ans) dont 38,7% de patients ayant moins de 65 ans. La majorité des patients étaient des hommes (66,0%) et d'origine caucasienne (78,7%). Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les 2 bras de traitement. A l'exception du sexe avec une majorité de femmes dans le bras Ibr+R (40,0% *versus* 28,0%) et de la tranche d'âge avec une majorité de sujets âgés de 75 ans ou plus dans le bras Ibr+R (40,0% *versus* 26,7%).

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux bras de traitement. Le délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation était de 52,6 mois. A l'inclusion, 82 patients avaient été préalablement traités (54,7%) et 68 patients (45,3%) étaient naïfs de traitement. Concernant le score IPPS pour la MW, il était de niveau intermédiaire ou élevé chez 78,7% des patients inclus dans l'étude. La mutation MYD88^{L265P} était présente chez 77,3% des patients, absente chez 13,3% des patients et non recherchée chez 9,3% des patients. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PCYC-1127-CA

	Groupe Ibr+R (N = 75)	Groupe Pbo+R (N = 75)	Total (N = 150)
Age, ans			
Moyenne (ET)	69,2 (10,90)	66,1 (11,10)	67,6 (11,08)
Médiane (min - Max)	70,0 (36 – 89)	68,0 (39 – 85)	69,0 (36 – 89)
Tranche d'âge, n (%)			
< 65 ans	28 (37,3)	30 (40,0)	58 (38,7)
≥ 65 ans	47 (62,7)	45 (60,0)	92 (61,3)
< 75 ans	45 (60,0)	55 (73,3)	100 (66,7)
≥ 75 ans	30 (40,0)	20 (26,7)	50 (33,3)
Sexe, n (%)			
Homme	45 (60,0)	54 (72,0)	99 (66,0)
Femme	30 (40,0)	20 (28,0)	51 (34,0)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation, mois			
Moyenne (ET)	63,3 (60,63)	71,7 (64,31)	67,5 (62,44)
Médiane (min - Max)	50,4 (0,7 – 257,2)	55,9 (0,5 – 247,0)	52,6 (0,5 – 257,2)
Score IPSS MW, n(%)			
Faible	15 (20,0%)	17 (22,7%)	32 (21,3%)
Intermédiaire	33 (44,0%)	28 (37,3%)	61 (40,7%)
Elevé	27 (36,0%)	30 (40,0%)	57 (38,0%)
Statut de performance ECOG, n(%)			
0	39 (52,0%)	37 (49,3%)	76 (50,7%)
1	32 (42,7%)	32 (42,7%)	64 (42,7%)
2	4 (5,3%)	6 (8,0%)	10 (6,7%)
Nombre de traitement(s) systémique(s) antérieur(s)			
0	34 (45,3%)	34 (45,3%)	68 (45,3%)
1-2	34 (45,3%)	36 (48,0%)	70 (46,7%)
≥3	7 (9,3%)	5 (6,7%)	12 (8,0%)
IgM sérique (g/L)			
Moyenne (ET)	34,2 (18,61)	33,6 (18,71)	33,9 (18,60)
Médiane (min – Max)	32,9 (6,2 – 77,6)	31,8 (5,9 – 83,3)	31,9 (5,9 – 83,3)
>70	2 (2,7%)	4 (5,3%)	6 (4,0%)
≤70	73 (97,3%)	71 (94,7%)	144 (96,0%)
Bêta-2 microglobuline (mg/L)			
Moyenne (ET)	4,4 (3,47)	4,2 (1,81)	4,3 (2,76)
Médiane (min – Max)	3,4 (1,37 – 27,90)	3,9 (1,50 – 11,60)	3,7 (1,37 – 27,90)
>3	53 (70,7%)	55 (73,3%)	108 (72,0%)
≤3	22 (29,3%)	20 (26,7%)	42 (28,0%)
Cytopénie, n(%)			
Hgb ≤110g/L	44 (58,7%)	50 (66,7%)	94 (62,7%)
Plaquette ≤ 100G/L	4 (5,3%)	7 (9,3%)	11 (7,3%)
Neutrophile ≤ 1,5 G/L	4 (5,3%)	1 (1,3%)	5 (3,3%)
Mutation MYD88, n(%)			
L265P	58 (77,3%)	58 (77,3%)	116 (77,3%)
WT	11 (14,7%)	9 (12,0%)	20 (13,3%)
Non connu	6 (8,0%)	8 (10,7%)	14 (9,3%)
Mutation CXCR4, n(%)			
WHIM	26 (34,7%)	23 (30,7%)	49 (32,7%)
WT	43 (57,3%)	44 (58,7%)	87 (58,0%)
Non connu	6 (8,0%)	8 (10,7%)	14 (9,3%)
Mutation MYD88 et CXCR4, n(%)			
MYD88 ^{WT} /CXCR4 ^{WT}	11 (14,7%)	9 (12,0%)	20 (13,3%)
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WT}	32 (42,7%)	35 (46,7%)	67 (44,7%)
MYD88 ^{L265P} /CXCR4 ^{WHIM}	26 (34,7%)	23 (30,7%)	49 (32,7%)
Non connu/Non connu	6 (8,0%)	8 (10,7%)	14 (9,3%)

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ET : écart type ; Ibr+R : ibrutinib et rituximab ; IPSS : International Prognostic Scoring System ; min : minimum ; Max : maximum ; Pbo+R : placebo et rituximab

► **Critère de jugement principal : SSP évaluée par un CRI chez des patients atteints d'une MW naïfs de traitement ou préalablement traités**

A la date d'analyse, le suivi médian de l'étude était de 26,5 mois (26,7 mois pour le groupe lbr+R et 26,0 mois pour le groupe Pbo+R).

L'étude a montré un gain de survie sans progression évaluée par un CRI avec un HR=0,202 (IC95% = [0,107 ; 0,380]), $p < 0,0001$. Les résultats de SSP sont présentés dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : SSP évaluée par un CRI (Population ITT)

Survie sans progression (mois)	Groupe lbr+R (N = 75)	Groupe Pbo+R (N = 75)	Comparaison/Différence lbr+R vs Pbo+R
Evènements, n(%)	14 (18,7%)	42 (56,0%)	
Progression de la maladie, n	12	40	
Décès, n	2	2	
Censuré, n(%)	61 (81,3%)	33 (44,0%)	
Médiane (IC_{95%})	NE (35,0 ; NE)	20,3 (13,7 ; 27,6)	
Min, Max	0,03 ; 37,39	0,53 ; 33,05	
P value			< 0,0001
Hazard ratio (IC_{95%})			0,202 (0,107 ; 0,380)

lbr+R : ibrutinib et rituximab ; Pbo+R : placebo et rituximab ; min : minimum ; Max : maximum ; NE : non estimable

La médiane de SSP évaluée par le CRI n'a pas été atteinte dans le groupe lbr + R et a atteint 20,3 mois pour le groupe Pbo +R. Les courbes de KM pour la SSP évalué par le CRI sont présentées à la figure 1.

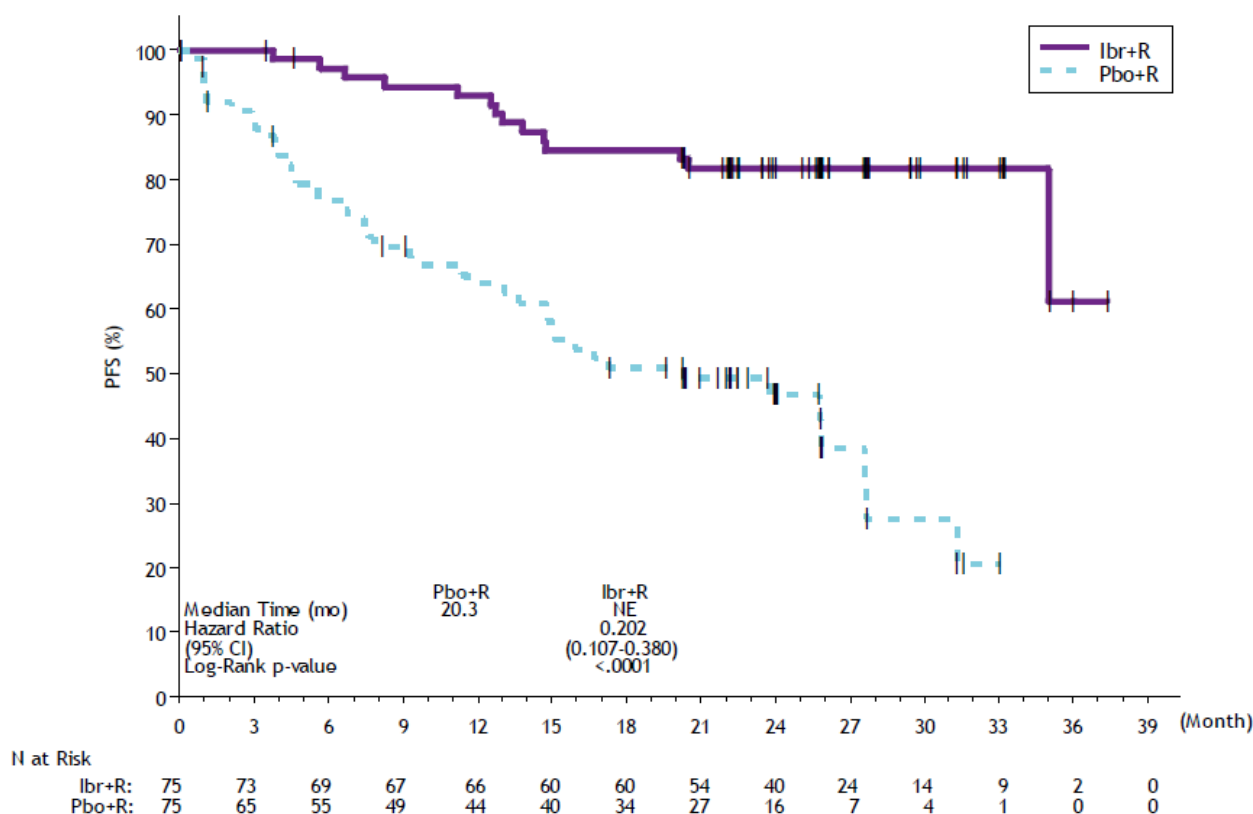


Figure 1 : Courbe Kaplan-Meier de SSP évaluée par un CRI (Population ITT)

Les résultats de l'analyse finale évalués par l'investigateur ont été similaires à ceux évalués par le CRI, à savoir une médiane de SSP non atteinte dans le bras lbr+R et une médiane de SSP à 20,3 mois pour le bras Pbo+R avec un HR = 0,218 (IC95% = [0,118 ; 0,404], $p < 0,0001$).

Les résultats de SSP à travers les analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux l'analyse finale évaluée par le CRI et soutient la robustesse des résultats.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés au protocole de l'étude à l'exception de 3 sous-groupes : IgM sérique à l'inclusion ($< 40\text{g/L}$ ou $\geq 40\text{g/L}$), la Beta-2-microglobuline ($\leq 3\text{mg/L}$ ou $> 3\text{mg/L}$), le statut de mutation MYD88^{L265P}.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Pour rappel, le suivi médian de l'étude était de 26,5 mois (26,7 mois pour le groupe lbr+R et 26,0 mois pour le groupe Pbo+R) à la date d'analyse.

Le critère de jugement principal ayant atteint une signification statistique en test bilatéral avec un p -value $< 0,0001$, les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique et un contrôle du risque alpha global établi à 0,05 (test bilatéral) :

1. Le taux réponse globale,
2. Le temps jusqu'au traitement suivant,
3. L'amélioration de l'hémoglobine durable,
4. La proportion de sujets avec ≥ 3 points d'amélioration à la semaine 25 par rapport à l'inclusion dans le score d'expérience de la fatigue,
5. La survie globale (SG).

1) Le taux de réponse globale évalué par le CRI était significativement plus élevé pour le groupe lbr+R (72,0%) que pour le groupe Pbo+R (32,0%) avec un Odd Ratio (OR) = 2,299 (IC_{95%} = [1,592 ; 3,319]), $p < 0,0001$. Le taux de réponse globale évalué par l'investigateur suggère cette même différence : 77,3% pour le groupe lbr+R et 33,3% pour le groupe Pbo+R avec un OR = 2,383 (IC_{95%} = [1,678 ; 3,384]), $p < 0,0001$. Le taux de réponse clinique ($\geq$ réponse mineure) évalué par le CRI était supérieur dans le groupe lbr+R (92,0%) à celui du groupe Pbo+R (46,7%) avec un OR = 2,001 (IC_{95%} = [1,554 ; 2,576]), $p < 0,0001$.

2) La médiane de temps jusqu'au traitement suivant n'a pas été atteinte dans le groupe lbr+R et était de 18,1 mois pour le groupe Pbo+R. Les résultats sont statistiquement significatifs en faveur du groupe traité par ibrutinib et rituximab par rapport à celui du groupe traité par placebo et rituximab (HR = 0,096, IC_{95%} = [0,040 ; 0,227], $p < 0,0001$).

3) L'amélioration de l'hémoglobine durable était significativement supérieure dans le groupe lbr+R (73,3%) à celle du groupe Pbo+R (41,3%), avec un OR = 1,774 (IC_{95%} = [1,311 ; 2,400]), $p < 0,0001$.

4) La qualité de vie a été évaluée à partir d'un score à 13 items de la sous-échelle FACIT-Fatigue. La proportion de sujets avec au moins 3 points d'amélioration à la semaine 25 par rapport à l'inclusion dans le score de la fatigue n'était pas significativement différent entre les deux bras de traitement (68,0% groupe lbr+R *versus* 54,7% groupe Pbo+R, $p = 0,1059$). La non-significativité du test ayant pour conséquence de mettre fin à l'analyse hiérarchique.

5) L'analyse hiérarchique ayant été rompue, la SG n'avait pas lieu d'être testée. A titre informatif, la SG médiane n'a pas été atteinte dans les deux bras de l'étude. Le taux de SG estimé à 30 mois a été de 93,7% dans le groupe traité par lbr+R et de 91,9% dans le groupe traité par Pbo+R.

► Critères de jugement exploratoires

- Durée de la réponse au traitement : parmi les patients répondeurs, la durée de réponse médiane évaluée par le CRI n'a pas été atteinte dans le groupe traité par lbr+R et était de 21,2 mois dans le groupe traité par Pbo+R. A 24 mois de traitement, le taux de durée de réponse a été de 92,2% des patients traités par lbr+R et de 40,8% des patients traités par Pbo+R.
- Taux de réponse clinique : le taux de réponse clinique ($\geq$ réponse mineure) évalué par le CRI était de 92,0% parmi les patients traités par lbr+R *versus* 46,7% des patients traités par Pbo+R.
- Concentration de l'hémoglobine : Parmi les patients traités par lbr+R, la valeur médiane de l'hémoglobine a augmenté de 104,5 g/L à l'inclusion à 113,0 g/L à la semaine 5 et 133,0 g/L à la semaine 97. Parmi les patients traités par Pbo+R, la valeur médiane de l'hémoglobine a augmenté de 99,5 g/L à l'inclusion à 108,0 g/L à la semaine 5 et 129,0 g/L à la semaine 97.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PCYC-1127-CA (iNNOVATE) à l'aide de trois questionnaires : le questionnaire de qualité de vie européen à 5 dimensions (EQ-5D-5L), le questionnaire d'évaluation fonctionnelle de traitement du cancer anémie (FACT-An) et la sous-échelle FACIT-fatigue issue du questionnaire d'évaluation FACT-An.

La qualité de vie a été examinée par les questionnaires EQ-5D-5L et FACT-An en tant que critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

Au contraire, la sous-échelle FACIT-fatigue a été examinée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les deux bras de traitements lbr+R et Pbo+R ont été comparés en utilisant un test de chi-deux avec un intervalle de confiance à 95% pour le rapport des taux. A la semaine 25, les proportions de patients avec au moins 3 points d'amélioration du score de fatigue par rapport à l'inclusion étaient de 68,0% dans le bras lbr+R et 54,7% dans le bras Pbo+R. Ces proportions n'étaient pas significativement différentes (OR = 1,238, p=0,1059).

Au total, les échelles de qualité de vie évaluées en tant que critères exploratoires ne permettent pas d'évaluer l'impact de l'ibrutinib sur l'amélioration de la qualité de vie. Le seul critère secondaire hiérarchisé évaluant la qualité de vie n'a pas mis en évidence une amélioration statistiquement significative de l'état de fatigue chez les patients traités par IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab par rapport aux patients traités par rituximab.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique

Les données de tolérance sont issues de l'essai clinique de phase III (essai iNNOVATE). La durée médiane de traitement a été de 25,8 mois dans le bras lbr+R et de 15,5 mois dans le bras Pbo+R.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents dans le bras lbr+R ont été des réactions liées à la perfusion (42,7%), des diarrhées (28,0%), de l'arthralgie (24,0%) et des nausées (21,3%). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents dans le bras Pbo+R ont été des réactions liées à la perfusion (58,7%), des croissances tumorales (46,7%), de l'anémie (29,3%), de la fatigue (26,7%), de l'asthénie (25,3%) et des maux de tête (22,7%).

Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus ont été rapportés pour 60% des patients du bras lbr+R dont les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (13,3%), la fibrillation atriale (12,0%), l'anémie (10,7%), la neutropénie (9,3%), la pneumonie (9,3%) et l'hyponatrémie (5,3%). Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus ont été rapportés pour 61,3% des patients du bras Pbo+R dont les plus fréquents étaient l'anémie (17,3%), les réactions liées à la perfusion (16,0%) et la thrombocytopénie (5,3%).

Les événements indésirables liés au traitement grave ont été rapportés pour 42,7% des patients du bras lbr+R dont les plus fréquents étaient la pneumonie (8,0%) et la fibrillation atriale (6,7%). Les événements indésirables liés au traitement grave ont été rapportés pour 33,3% des patients du bras Pbo+R dont le plus fréquent était la réaction liée à la perfusion (6,7%).

Aucun événement indésirable fatal lié au traitement n'est survenu dans le bras lbr+R. Des événements indésirables fatals liés au traitement sont survenus chez 3 patients (4,0%) dans le bras Pbo+R : un décès de cause indéterminée, une hémorragie intracrânienne et un trouble du système nerveux.

Les événements indésirables ont été rapportés comme raison principale de l'arrêt du traitement par ibrutinib pour 4 patients (5,3%) dans le bras Ibr+R sont une fibrillation atriale (3 patients), une pneumopathie interstitielle et une éruption maculaire. Les événements indésirables rapportés comme raison principale de l'arrêt du traitement par placebo pour 3 patients (4,0%) dans le bras Pbo+R : une asthénie, un syndrome Brugada et un purpura immun thrombocytopénique.

► Evénements indésirables d'intérêts :

Les épisodes hémorragiques majeurs liés au traitement se sont produits chez 4,0% des patients dans chacun des bras de traitement avec un événement fatal dans le bras Pbo+R.

Les épisodes de fibrillation atriale liés au traitement sont survenus chez 11 patients (14,7%) dans le bras Ibr+R et chez 2 patients (2,7%) dans le bras Pbo+R. La majorité des événements ont été encadrés et 3 des 11 patients dans le bras Ibr+R avec une fibrillation atriale ont arrêté le traitement de l'étude.

Des cancers de la peau de type non mélanomateux liés au traitement sont survenus chez 5,3% des patients dans chaque bras.

Des pneumopathies interstitielles liées au traitement sont apparues chez 3 patients du bras Ibr+R et chez 2 patients du bras Pbo+R.

L'incidence des événements indésirables liés au traitement de type « réaction liée à la perfusion » pour les groupes Ibr+R versus Pbo+R ont été de 42,7% *versus* 58,7% tout grade confondu dont 1,3% *versus* 16,0% ont été de grade 3 ou plus, indiquant un taux cliniquement plus faible dans le bras Ibr+R.

La croissance tumorale liée au traitement est survenue chez 8,0% des patients dans le groupe Ibr+R et 46,7% des patients dans le groupe Pbo+R.

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

Les données de tolérance issues du PGR version 14.0 du 9 août 2019 regroupant les risques importants identifiés, les risques importants potentiels et les informations manquantes sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	- Leucostase - Hémorragie - Syndrome de lyse tumorale - Hépatotoxicité (incluant l'insuffisance hépatique) - Cancer cutané non mélanomateux - Pneumopathie interstitielle diffuse - Fibrillation auriculaire - Hypertension
Risques importants potentiels	- 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 exclu) - Hypersensibilité - Tératogénicité - Troubles de l'œil - Insuffisance rénale - Réactions cutanées sévères
Informations manquantes	- 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)
-

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé 4 rapports périodiques de sécurité actualisés (PSURs) concernant la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) dans l'ensemble des indications de l'AMM et couvrant la période du 13 mai 2016 au 12 novembre 2018.

Au cours de cette période, des signaux de pharmacovigilance : tachyarythmie ventriculaire, réactivation du virus de l'hépatite B et panniculite ont été mis en évidence. Ces données de tolérance ont abouti à l'actualisation du RCP et de la notice d'IMBRUVICA (ibrutinib).

8.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) porte sur des données groupées provenant de 3 études cliniques de phase II et 6 études de phase III (1 200 patients sur l'ensemble des études) et sur les données de pharmacovigilance post-AMM.

La dose d'IMBRUVICA (ibrutinib) reçue par les patients inclus dans les études a été de 560 mg par jour pour la prise en charge d'un lymphome à cellules du manteau et de 420 mg par jour pour le traitement d'une leucémie lymphoïde chronique ou d'une macroglobulinémie de Waldenström. Tous les patients ont arrêté la prise d'IMBRUVICA (ibrutinib) en cas d'intolérance ou de progression de la maladie. Les effets indésirables les plus fréquents chez ces patients inclus dans les études ont été la diarrhée, le rash, l'hémorragie, la neutropénie, les douleurs musculosquelettiques, les nausées et la thrombopénie. Les effets indésirables de grade 3 ou plus très fréquents chez les patients inclus dans les études ont été la neutropénie, la pneumonie et la thrombopénie.

Parmi les patients inclus dans les études (n = 1 200), la part des patients traités par IMBRUVICA (ibrutinib) ayant 65 ans ou plus était de 64%. Les pneumonies de grade 3 ou plus sont survenues chez 12 % des patients âgés de ≥ 65 ans et chez 7% des patients âgés de < 65 ans.

Les données de sécurité à long terme sur 5 ans issues de 1 178 patients (naïfs de traitement LLC/LL n=162, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, et en rechute/réfractaire LCM n=370) traités par IMBRUVICA (ibrutinib) ont été analysées. La durée médiane de traitement pour la LLC/LL était de 51 mois (0,2-98 mois) avec 70% et 52% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour le LCM était de 11 mois (0-87 mois) avec 31% et 17% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. Le profil de sécurité globale connu des patients exposés à IMBRUVICA (ibrutinib) est resté cohérent, à part une prévalence accrue de l'hypertension, sans aucun nouveau problème de sécurité identifié. La prévalence de l'hypertension de grade 3 ou plus était de 4% (année 0-1), 6% (année 1-2), 8% (année 2-3), 9% (année 3-4), et 9% (année 4-5). L'incidence pour la période de 5 ans était de 11%.

Les effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) survenus après commercialisation chez les patients traités par IMBRUVICA (ibrutinib) dans le cadre d'hémopathie maligne à cellules B sont des infections et infestations (pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, infection cutanée), des affections hématologiques et du système lymphatique (neutropénie, thrombopénie), des affections du système nerveux (céphalée), des affections vasculaires (hémorragie, ecchymose, hypertension), des affections gastro-intestinales (diarrhée, vomissement, stomatite, nausée, constipation), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash), des affections musculosquelettiques et systémiques (arthralgie, contractures musculaires, douleurs

musculosquelettiques) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (pyrexie, œdème périphérique).

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $<1/10$) survenus après commercialisation chez les patients traités par IMBRUVICA (ibrutinib) dans le cadre d'hémopathie maligne à cellules B sont des infections et infestations (sepsis, infection des voies urinaires, sinusite), des tumeurs bénignes et malignes (cancer cutané non mélanomateux, carcinome basocellulaire, cancer épidermoïde), des affections hématologiques et du système lymphatique (neutropénie fébrile, leucocytose, lymphocytose), des affections du système immunitaire (pneumopathie interstitielle diffuse), des troubles du métabolisme et de la nutrition (syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie), des affections du système nerveux (neuropathie périphérique, sensation vertigineuse), des affections oculaires (vision trouble), des affections cardiaques (fibrillation auriculaire), des affections vasculaires (épistaxis, pétéchie), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (urticaire, érythème, onychoclasie).

08.4 Données d'utilisation

Sans objet.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription au remboursement de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) 140 mg, gélule dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) en association au rituximab. Il s'agit d'une nouvelle indication de l'AMM obtenue le 2 août 2019 par procédure européenne centralisée.

La demande de remboursement repose sur une étude clinique de phase III (iNNOVATE) de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'association IMBRUVICA (ibrutinib) et rituximab *versus* placebo et rituximab chez des patients atteints d'une MW naïfs de traitement ou préalablement traités. Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) dans le groupe A traité par IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab (n = 75 patients) et dans le groupe B traité par placebo + rituximab (n = 75 patients).

► Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité d'IMBRUVICA (ibrutinib) par rapport au placebo a été évaluée sur le critère de survie sans progression évaluée par un CRI (critère de jugement principal) stratifié sur les deux facteurs suivants : le score IPSS MW évalué à l'inclusion et le nombre de traitements systémiques antérieurs. Le suivi médian des patients a été de 26,7 mois pour le bras Ibr+R et 26,0 mois pour le bras Pbo+R. La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe traité par IMBRUVICA (ibrutinib) et rituximab. Celle-ci a été de 20,3 mois dans le groupe traité par placebo et rituximab. L'étude montre une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès avec un HR = 0,202 (IC_{95%} = [0,107 ; 0,380]), p<0,0001.

En termes de critères de jugement secondaires hiérarchisés, seuls les taux de réponse globale, la médiane de temps jusqu'au traitement suivant et l'amélioration de l'hémoglobine durable ont montré des résultats statistiquement significatifs. Les résultats du critère de survie globale n'ont pas été détaillés en raison de la non-significativité du test concernant le critère de qualité de vie et de la rupture de la séquence d'analyse hiérarchique. A titre informatif, le critère de qualité de vie évaluant la fatigue associée à la prise en charge de la pathologie FACIT-fatigue n'a pas mis en évidence de résultat en faveur du traitement par IMBRUVICA (ibrutinib).

Les autres critères de qualité de vie (échelle visuelle analogique EQ-5D-5L et échelle FACT-An) étant des critères exploratoires, sans contrôle de l'inflation du risque alpha, ne permettent pas d'évaluer l'impact d'IMBRUVICA (ibrutinib) sur l'amélioration de la qualité de vie.

► Tolérance

L'étude clinique iNNOVATE de phase III a permis d'alimenter le profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib). Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus, les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle, la fibrillation atriale, l'anémie, la neutropénie, la pneumonie et l'hyponatrémie. Ces événements sont considérés comme des risques importants identifiés ou potentiels hormis l'hyponatrémie selon le PGR version 14.0.

Les données issues de la pharmacovigilance ont rapporté les événements indésirables suivants : la panniculite, la réactivation du virus de l'hépatite B et la tachyarythmie ventriculaire. Ces données de tolérance ont été ajoutées au RCP d'IMBRUVICA (ibrutinib).

Ces nouvelles données de tolérance ne modifient pas le profil de sécurité d'IMBRUVICA (ibrutinib) déjà connu.

► Discussion

Sur la base des résultats de l'étude iNNOVATE, IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab a démontré une supériorité par rapport à une monothérapie par rituximab en termes de survie sans progression (HR=0,202 (IC95% = [0,107 ;0,380]), $p<0,0001$) sans gain démontré en survie globale (arrêt de la séquence hiérarchique). Le comparateur choisi dans l'étude est critiquable et ne correspond pas au traitement standard actuel en première ligne et en deuxième ligne ou plus de traitement, fondé sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome. Par ailleurs la Commission souligne également que :

- L'autorisation d'inclure des patients à un stade différent de la maladie (naïfs de traitement) au cours du recrutement de l'étude et en complément des patients atteints d'une MW préalablement traités affecte l'interprétation des courbes de survie ;
- La non-inclusion des patients réfractaires à un traitement antérieur par rituximab (traitement de choix de la MW) minimise le risque de recruter des patients atteints d'une MW agressive ;
- Le risque infectieux lié à l'ibrutinib étant considéré comme un risque important potentiel n'apparaît pas comme un événement indésirable très fréquent sur la base des résultats de l'étude et nécessiterait une surveillance à long terme ;
- L'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard des alternatives ;
- L'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de cette association ibrutinib / rituximab et la place de cette association dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu de ces données il n'est pas attendu d'impact d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans le traitement des patients adultes atteints de la macroglobulinémie de Waldenström.

En conséquence, IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

- Etude ECOG-1912, internationale, randomisée, en double aveugle, comparée à la chimio-immunothérapie R-FC et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association au rituximab chez les patients atteints de LLC non précédemment traité et éligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (résultats présentés au congrès de l'ASH 2018).

- Etude CR108428 internationale, randomisée, en double aveugle, comparée à obinutuzumab associé au chlorambucil et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association au venetoclax chez les patients atteints de LLC non précédemment traité, non éligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (résultats attendus en 2021).

- Etude PCYC-1130-CA, internationale, randomisée, en double-aveugle, comparée à obinutuzumab associé au chlorambucil et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association à

obinutuzumab chez les patients atteints de LLC non précédemment traité et non éligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (AMM du 2 août 2019).

- Etude MCL3001, internationale, randomisée, en double aveugle, comparée au 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 2020).

- Etude PCYC-1140, internationale, randomisée, en double aveugle, comparée au placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association à un corticostéroïde chez les patients atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique (résultats attendus en 2020).

- Etude FLR3001, internationale, randomisée, en double aveugle, comparée au 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 attendus en 2020).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO)⁶, le traitement de première ligne de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) dépend de la présence de comorbidités associées et de la progression tumorale.

Le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome ;
- En deuxième intention, chez les patients présentant des comorbidités et les rendant inéligibles à une chimio-immunothérapie, sur une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique ou rituximab ou IMBRUVICA (ibrutinib).

La plasmaphérèse est recommandée en premier lieu pour un contrôle immédiat de la maladie notamment chez les patients avec une hyperviscosité symptomatique. Dans certains cas, la greffe de cellules souches peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur. Des traitements de rattrapage peuvent impliquer l'utilisation des agents initiaux (rituximab, ibrutinib, ...) ou d'agents d'une classe différente, seuls ou combinés. Le traitement de deuxième ligne ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

Place d'IMBRUVICA (ibrutinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostic, avec des patients en 1^{ère} ligne et des patients en rechute ;
- de l'absence de gain démontré sur la survie globale (arrêt de la séquence hiérarchique) ;
- du comparateur de l'étude (rituximab en monothérapie) qui ne correspond pas au traitement actuellement recommandé, fondé sur une association rituximab et un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome ;
- de l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard des alternatives ;
- de l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de l'association ibrutinib / rituximab et la place de cette association par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle ;

la Commission considère qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

⁶ Kastritis E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018, Vol. 29 Suppl 4: iv41-iv50.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie rare et mettant en jeu le pronostic vital en particulier après échec de plusieurs lignes de traitement.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström n'est pas établi en l'absence de données cliniques versus le bon comparateur.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en particulier par l'association rituximab à un agent alkylant ou un inhibiteur du protéasome.
- ▶ IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (cf rubrique 09 de l'avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la macroglobulinémie de Waldenström,
 - de la faible incidence de cette maladie,
 - du besoin médical qui est partiellement couvert,
 - de l'absence d'impact attendu sur la morbidité et de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence de réponse d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab au besoin partiellement couvert identifié,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère qu'en l'état actuel des données le service médical rendu par IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

La Commission donne 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 le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 mars 2020 Date d'adoption : 18 mars 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 22 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>IMBRUVICA 140 mg, gélule</u> flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 gélule(s) (CIP : 34009 279 498 4 5) flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélule(s) (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 dans la macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab : 02/08/2019 Date des rectificatifs et teneur : 2 août 2019 (PGR version 12)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (29/04/2014), confirmé le 7 septembre 2015 (EMA/COMP/396537/2015) Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01CE27 ibrutinib