



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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-C1b), 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).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	IMBRUVICA en association au rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités¹.
SMR	<p><u>IMPORTANT</u> en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.</p> <p><u>INSUFFISANT</u> en association au rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab), comparateur cliniquement pertinent, dans une étude randomisée en ouvert ayant inclus des patients majoritairement à haut risque (59%) en termes de survie sans progression (HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522]) et de survie globale (HR = 0,170 ; IC95% [0,053 ; 0,541]) après un suivi médian de 36,6 mois et avec des gains absolus non quantifiables (médianes non atteintes) à ce stade, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à l'administration au long court de l'ibrutinib, dans un contexte où les durées de traitement diffèrent puisque l'ibrutinib s'administre en continu jusqu'à progression et que le protocole FCR s'administre sur 6 mois, - l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au protocole FCR, dans un contexte où ce critère de jugement pertinent était un critère secondaire hiérarchisé, ce qui est à souligner même si le caractère ouvert de l'étude en limitait grandement l'interprétation, <p>la Commission considère que l'association ibrutinib + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans le 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 ni de mutation TP53.</p>
ISP	IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir uniquement chez les patients adultes atteints de LLC non préalablement traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication d'AMM.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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).</p>
Population cible	La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab peut être estimée à environ 860 patients incidents par an.
Recommandations	La Commission souhaite réévaluer IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab au regard des résultats actualisés de survie globale et de tolérance issus de l'étude E1912 dans un délai de 4 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription 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 une extension d'indication octroyée le 28 août 2020. Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de cette indication, à savoir uniquement chez les patients adultes atteints de LLC non préalablement traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'extension d'indication suivante : IMBRUVICA (ibrutinib) est indiqué en association au rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Pour rappel, dans ses avis du 8 février 2017² et du 20 mars 2020³, la Commission de la Transparence (CT) a octroyé à IMBRUVICA (ibrutinib) 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 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.

Par ailleurs, la CT a également évalué IMBRUVICA (ibrutinib) en première ligne en cas de délétion del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée. Dans son avis du 17 juin 2015, la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée)⁴ dans cette indication.

Dans son avis du 20 mars 2020, dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, la CT a octroyé à IMBRUVICA (ibrutinib) en association à l'obinutuzumab, un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.

A noter qu'en novembre 2020, CALQUENCE (acalabrutinib) a obtenu une AMM en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités (non encore évaluée par la CT). VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) dispose également d'une AMM dans ce contexte (association non évaluée par la CT)

Le 31 août 2020, l'ANSM a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab dans l'indication suivante : « Imbruvica en association avec le rituximab, est indiqué chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ». Néanmoins, le laboratoire n'a pas souhaité poursuivre la procédure et l'ATU de cohorte n'a pas été mise en œuvre.

02 INDICATIONS

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

² HAS. Avis du 8 février 2017 concernant l'inscription d'IMBRUVICA dans l'extension d'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. »

³ HAS. Avis du 20 mars 2020 concernant la réévaluation d'IMBRUVICA dans l'extension d'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. » uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence d'IMBRUVICA en date du 17 juin 2015.

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

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 LLC est une hémopathie maligne, caractérisée par la prolifération et l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires, de lymphocytes B monoclonaux matures de phénotype caractéristique. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une numération formule sanguine retrouvant une hyperlymphocytose.

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)⁵, l'incidence de la LLC était estimée à 4674 en France en 2018 ; 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 est estimée à 11 000 cas de LLC en France, et de 23 000 cas à 15 ans. La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sexe ratio homme/femme de 1,9), avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans chez l'homme versus 73 ans chez la femme.

En pratique clinique, le stade et le pronostic sont définis sur la base de critères cliniques et biologiques à partir de l'une des deux classifications internationales de référence : la classification de Binet (utilisée préférentiellement en France et en Europe) et la classification de Rai.

⁵ Defossez G, 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. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

La survie à 5 ans est de 83% (tous stades confondus) pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 (82% chez l'homme et 85% chez la femme), et diminue régulièrement avec l'âge (93% à 5 ans pour les 15-55 ans et 76% à 5 ans pour les plus de 75 ans)^{6,7}.

La présence d'une délétion del17p et/ou d'une mutation TP53 et l'absence de mutation des gènes *IGVH* (le statut *IGVH* non muté concernant environ 60% des patients ayant une LLC⁸) sont associées à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immunochimiothérapie^{9,10}. Chez les patients porteurs d'une délétion del17p ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30%¹¹. Il est actuellement recommandé une recherche des mutations 17p, TP53 et du statut mutationnel *IGVH* avant mise sous traitement^{8,12,13,14}.

La maladie évolue en poussées successives entrecoupées de périodes de rémission nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

Si les progrès thérapeutiques récents ont permis d'améliorer la survie nette, la maladie reste à ce jour incurable, avec 1040 décès pour cause de LLC rapportés en 2011. Dans plus de la moitié des cas, les décès attribuables à la LLC font suite à des complications infectieuses¹⁵.

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹², du groupe français FILO 2020¹⁴, et celles de l'iwCLL 2018¹³, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). 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 maladie¹⁶. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

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*)^{8,12,13,14} :

- En présence d'une mutation *TP53* et/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 :
 - o Chez les patients éligibles 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 FCR¹². A noter néanmoins qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne

⁶ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

⁷ Cowppli-Bony A, Marc Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A et le Réseau Francim. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bull Cancer (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan>.

⁸ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 2020.

⁹ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

¹⁰ Hallek M, 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.

¹¹ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12.

¹² B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.

¹³ Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

¹⁴ Quiquenel A. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020 Oct; 4(5): e473.

¹⁵ Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

¹⁶ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

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 standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

A noter que l'AMM d'ARZERRA (ofatumumab) a été abrogée en Europe en février 2019 à la demande du laboratoire.

En novembre 2020, CALQUENCE (acalabrutinib) a obtenu une AMM en monothérapie et en association à l'obinutuzumab dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traités (non encore évalué par la CT). L'association VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN) n'a pas encore été évaluée par la CT.

Pour les patients non préalablement traités, le besoin thérapeutique est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements retardant la rechute et améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Le présent avis et donc l'identification des comparateurs cliniquement pertinents concernent l'entièreté de l'indication d'AMM. Dans l'indication d'AMM, les comparateurs d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab sont les thérapeutiques utilisées pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités. Cette indication d'AMM correspond au traitement :

- des patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53 et
- des patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53

05.1 Médicaments

5.1.1 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

En l'absence de mutation TP53 ou de délétion del17p, chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) est à ce jour le traitement de référence.

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents 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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Immunothérapie anti CD20 en association à la chimiothérapie (protocole FCR)						
MABTHERA (rituximab) <i>Roche</i> <i>et biosimilaires</i>	Non	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011 (réévaluation)	Important	Compte tenu : - des données actualisées de l'étude ML17102 en faveur, malgré des réserves méthodologiques (étude ouverte, analyse complémentaire non prévue au protocole), de la supériorité de MABTHERA en association à fludarabine/cyclophosphamide (FCR) par rapport à fludarabine/cyclophosphamide (FC), de la place de cette association FCR comme traitement de référence en particulier chez les patients ayant peu de comorbidités, La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à	Oui

					fludarabine/cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III , en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.	
--	--	--	--	--	---	--

Chez ces patients, en cas de statut IGVH non-muté, l'ibrutinib figure également dans les recommandations actuelles comme option de traitement (recommandations françaises¹⁴) ou traitement à privilégier (recommandations internationales^{8,12}). Néanmoins, en France, chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, IMBRUVICA (ibrutinib) a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 8 février 2017²). Il n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans cette situation.

5.1.2 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

Chez les patients inéligibles au protocole standard FCR, les options sont :

- Les immunochimiothérapies associant anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-C1b)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (association hors-AMM qui figure dans les recommandations^{8,12,14})
- Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (association non évaluée par la CT)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

En présence d'une mutation del17p ou d'une mutation TP53, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence.

Tableau 2 : Comparateurs cliniquement pertinents 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

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 (réévaluation)	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	Oui

					<p>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.</p> <p>La Commission rappelle par ailleurs que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
Inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B						
IMBRUVICA (ibrutinib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	<p>IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) [...] en première ligne en cas de délétion del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.</p>	17/06/2015	Important	<p>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 [...] en première intention chez les patients présentant une délétion del17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.</p>	Oui
		<p>En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.</p>	20/03/2020 (réévaluation)	Important uniquement chez les <u>patients non éligibles</u> à un traitement à base de fludarabine à pleine dose	<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 	Oui

					<p>un traitement par fludarabine à pleine dose,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>- des données initiales ayant démontré la supériorité de l'ibrutinib par rapport au chlorambucil, en termes de survie sans progression et de survie globale,</p> <p>- 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,</p> <p>- et de l'intérêt de la voie d'administration d'ibrutinib (voie orale) par rapport aux alternatives disponibles,</p> <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>	
Immunothérapie anti CD20						
<p>GAZYVARO (obinutuzumab)</p> <p><i>Roche</i></p>	Non	En association au chlorambucil, 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	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, 	Oui

					la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.
--	--	--	--	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

CALQUENCE (acalabrutinib) a obtenu une AMM en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, mais n'a pas encore été évalué par la CT. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la CT.

VENCLYXTO (venetoclax) dispose également d'une AMM en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire ABBVIE. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

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

- 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 (périmètre de remboursement retenu par la Commission), les médicaments cités dans le tableau 1,
 - 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 (périmètre non retenu au remboursement), les médicaments cités dans le tableau 2,
- ainsi que CALQUENCE (acalabrutinib) et VENCLYXTO (venetoclax) sous réserve des conclusions de la CT.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Aux Etats Unis, dans la LLC, IMBRUVICA (ibrutinib) dispose d'une AMM superposable à celle en Europe.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non préciser	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis d'inscription d'IMBRUVICA dans la LLC en 2^{ème} ligne ou en 1^{ère} ligne en cas de délétion del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée

Date de l'avis	17 juin 2015 (Inscription)
Indication	[...] IMBRUVICA est indiqué le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion del17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.
SMR	<u>Important</u>
Place dans la stratégie thérapeutique	[...] Dans la LLC : il s'agit d'un traitement de 1 ^{ère} intention dans la LLC en cas de délétion del17p ou de mutation TP53 et de 2 ^{ème} intention et plus dans les autres cas de LLC.
ASMR	[...] <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 del17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une immunochimiothérapie n'est pas appropriée.

Avis d'extension d'indication d'IMBRUVICA dans la LLC non précédemment traitée

Date de l'avis	8 février 2017 (Extension d'indication)
Indication	IMBRUVICA en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités.

SMR	<p><u>Important</u> dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ».</p> <p><u>Insuffisant</u> dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ».</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	En cas de délétion del17p 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	IMBRUVICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) 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

Avis de réévaluation d'IMBRUVICA en monothérapie dans la LLC non précédemment traitée uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose

Date de l'avis	20 mars 2020 Réévaluation de l'ASMR et de la population cible à la demande du laboratoire
Indication	<p>« IMBRUVICA est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. »</p> <p>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></p> <p>Pour les patients présentant une délétion del17p ou une mutation TP53, se référer à l'avis de la Commission du 17 juin 2015.</p>
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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 del17p et mutation TP53).</p> <p>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 del17p 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.</p>
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

	<p>présente d'autres types d'événements indésirables, notamment la fibrillation auriculaire et l'hypertension artérielle,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>
Etudes demandées	NA

Avis d'extension d'indication d'IMBRUVICA en association à obinutuzumab dans la LLC non précédemment traitée

Date de l'avis	20 mars 2020 (Extension d'indication)
Indication	« IMBRUVICA en association à obinutuzumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités. »
SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives dans l'indication « IMBRUVICA en association à obinutuzumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités ».
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab en termes de survie sans progression (HR=0,231 (IC95% : [0,145 ; 0,367], p <0,0001), la Commission souligne les nombreuses incertitudes quant à l'intérêt clinique de cette association considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène en termes de pronostic avec un comparateur qui n'est pas adapté pour la sous population à haut risque (environ deux tiers de l'effectif de l'étude), - l'absence de gain démontré sur la survie globale, - d'un surcroît de toxicité par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab notamment l'incidence des EI graves : 57,5% versus 34,8%, - son impact potentiellement négatif en termes de tolérance et de qualité de vie des patients par rapport à la monothérapie par ibrutinib en raison de l'ajout d'un antiCD20 injectable, et sans avantage démontré sur l'efficacité, - l'absence de données permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard des alternatives, notamment la monothérapie par ibrutinib <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que cette association (ibrutinib + obinutuzumab) n'a pas de place dans le traitement de la LLC en 1^{ère} ligne.</p>
ASMR	Sans objet.
Etudes demandées	NA

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab dans le traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités repose sur une étude E1912 de phase III, randomisée, conduite en ouvert et réalisée chez 529 patients adultes (âge ≤70 ans) ayant une LLC ou un lymphome à petits lymphocytes (LPL), non traités précédemment, et ne présentant pas de délétion del17p. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport à l'immunochimiothérapie fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (protocole FCR).

08.1 Efficacité : étude E1912

Référence	Shanafelt TD, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:432-43.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02048813
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab (Ibr+R) versus l'immunochimiothérapie de référence fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR), en termes de survie sans progression, chez des patients adultes (âgés ≤70 ans), atteints d'une LLC ou d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL), non préalablement traités, et ne présentant pas de délétion du bras court du chromosome 17 (del17p).
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, randomisée, conduite en ouvert, en groupes parallèles <i>versus</i> comparateur actif FCR. Les critères de stratification à la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none"> - âge (<60 ans vs. ≥60 ans) - score ECOG (0/1 vs. 2) - stade de la maladie (Rai stade I/II vs. III/IV) - anomalies cytogénétiques basales (del11q vs. autres)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10/03/2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/07/2018 Étude conduite dans 201 centres dans un pays (États-Unis)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥18 ans et ≤70 ans ; - Diagnostic de LLC selon les critères de NCI/iwCLL ou LPL selon les critères de l'OMS. Ce diagnostic nécessite : <ul style="list-style-type: none"> o lymphocytes B dans le sang périphérique > 5 x 10⁹ / L ; o immunophénotype conforme à la LLC ; o analyse FISH négative pour la translocation t(11; 14) (IgH / CCND1) dans le sang périphérique ou la biopsie tissulaire ou coloration négative à la cycline D1 sur biopsie. - Pas de chimiothérapie antérieure, de thérapie inhibitrice de BTK ou de thérapie par anticorps monoclonal pour le traitement de la LLC ou du LPL ; - Maladie active nécessitant un traitement selon au moins un des critères iwCLL suivants : <ul style="list-style-type: none"> o insuffisance médullaire progressive se manifestant par l'apparition ou le développement d'une anémie (Hg <11 g / dl) et / ou thrombocytopénie (plaquettes <100 x 10⁹ / L) ; o adénopathie symptomatique ou progressive, splénomégalie ou hépatomégalie ; o au moins un des symptômes constitutionnels suivants : perte de poids ≥ 10% au cours des 6 mois précédents la sélection, fatigue de grade 2 ou 3 due à la LLC, fièvre > 38°C pendant 2 semaines sans signe d'infection, sueurs nocturnes cliniquement significatives sans preuve d'infection ; o lymphocytose progressive (non due aux effets des corticostéroïdes) avec une augmentation > 50% sur une période de deux mois ou un temps de doublement prévu inférieur à six mois. - ECOG compris entre 0 et 2 ; - Capacité à recevoir l'immunochimiothérapie FCR ; - Absence de la délétion del17p13 à l'analyse cytogénétique FISH* ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant les valeurs biologiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o clairance de la créatinine > 40 mL/minute (Cockcroft-Gault) ; o bilirubine totale ≤ 2,5 LSN sauf si maladie de Gilbert ; o ASAT/ALAT ≤ 3,0 fois la LSN ; o TP/INR < 1,5 fois la limite supérieure de la normale et TCA < 1,5 fois la LSN. <p>Si la valeur est plus élevée en raison d'une atteinte hépatique causée par la LLC, le patient est éligible.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients infectés par le VIH pouvaient être éligibles à condition qu'ils répondent aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o nombre de cellules CD4+ ≥ limite inférieure de la normale de l'établissement o charge virale VIH <10 000 copies d'ARN VIH / ml (si non sous traitement anti-VIH) OU <50 copies d'ARN VIH / ml (si sous traitement anti-VIH) o aucune preuve d'infection par l'hépatite B ou C o aucune preuve de présence de souches résistantes du VIH o aucun antécédent de maladie définissant le SIDA. <p>* les patients porteurs d'une délétion del17p ont été exclus en raison de l'absence d'efficacité pertinente de la trithérapie FCR chez ces patients. Les mutations TP53 et le statut IGVH non-muté, bien que constituant également des facteurs de mauvais pronostic et de mauvaise réponse au protocole FCR, n'ont pas été recherchés à l'inclusion dans la mesure où la recherche de ces mutations ne faisait pas partie des recommandations en vigueur au moment de la conception de l'étude.</p>																		
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique active nécessitant un traitement immunosuppresseur ou un autre traitement pharmacologique. - Traitement en cours par corticostéroïdes. EXCEPTION : de faibles doses de stéroïdes (<10 mg de prednisone ou une dose équivalente pour les autres stéroïdes) utilisées pour le traitement de maladies non hématologiques (par exemple, insuffisance surrénalienne chronique) sont autorisées ; - Utilisation antérieure de corticostéroïdes pour les complications auto-immunes qui se sont développées depuis le diagnostic initial de LLC. - Autre tumeur maligne primaire active (autre qu'un cancer de la peau non-mélanome ou un carcinome in situ du col de l'utérus) nécessitant un traitement ou limitant la survie attendue à ≤ 2 ans. - Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines (28 jours) suivant la première dose du traitement étudié ou intervention chirurgicale mineure dans les 3 jours suivant la première dose du traitement étudié ; - Radiothérapie ≤ 4 semaines avant l'enregistrement ; - Traitement par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A ; - Traitement immunosuppresseur systémique autre que les corticostéroïdes dans les 28 jours suivant la première dose du traitement étudié ; - Insuffisance hépatique actuelle, active et cliniquement significative (≥ insuffisance hépatique modérée selon la classification NCI / Child Pugh). 																		
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>BRAS A : IR (N=354)</p> <table border="1"> <tr> <td>Cycle 1</td> <td>Cycle 2</td> <td>Cycle 3 - 7</td> <td>Cycle 8+</td> </tr> <tr> <td>Ibrutinib 420 mg/j</td> <td>Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 50 mg/m² IV Jour 1 325 mg/m² IV Jour 2</td> <td>Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 500 mg/m² IV Jour 1</td> <td>Ibrutinib 420 mg /j Jusqu'à progression</td> </tr> </table> <p>BRAS B : FCR (Cycles 1 – 6; N=175)</p> <table border="1"> <tr> <td>Fludarabine</td> <td>25 mg/m² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamide</td> <td>250 mg/m² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle</td> </tr> <tr> <td>Rituximab</td> <td>50 mg/m² IV, Jour 1, Cycle 1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>325 mg/m² IV, Jour 2, Cycle 1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>500 mg/m² IV, Jour 1, Cycle 2 – 6</td> </tr> </table> <p>IR : ibrutinib + rituximab FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab</p> <p>Figure 1 : Schéma de l'étude E1912</p>	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3 - 7	Cycle 8+	Ibrutinib 420 mg/j	Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 50 mg/m ² IV Jour 1 325 mg/m ² IV Jour 2	Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 500 mg/m ² IV Jour 1	Ibrutinib 420 mg /j Jusqu'à progression	Fludarabine	25 mg/m ² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle	Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle	Rituximab	50 mg/m ² IV, Jour 1, Cycle 1		325 mg/m ² IV, Jour 2, Cycle 1		500 mg/m ² IV, Jour 1, Cycle 2 – 6
Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3 - 7	Cycle 8+																
Ibrutinib 420 mg/j	Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 50 mg/m ² IV Jour 1 325 mg/m ² IV Jour 2	Ibrutinib 420 mg/j Rituximab 500 mg/m ² IV Jour 1	Ibrutinib 420 mg /j Jusqu'à progression																
Fludarabine	25 mg/m ² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle																		
Cyclophosphamide	250 mg/m ² IV, Jours 1, 2 et 3 pour chaque cycle																		
Rituximab	50 mg/m ² IV, Jour 1, Cycle 1																		
	325 mg/m ² IV, Jour 2, Cycle 1																		
	500 mg/m ² IV, Jour 1, Cycle 2 – 6																		

	<p>L'évaluation des patients a été réalisée toutes les 4 semaines au cours des 6 premiers mois de l'étude, puis tous les 3 mois jusqu'à la progression de la maladie. Ensuite, le calendrier de suivi était tous les 3 mois pour les 2 premières années, puis tous les 6 mois pour les années 3 à 5, et enfin tous les 12 mois pour les années 6 à 10.</p> <p>Tous les patients, y compris ceux qui ont interrompu le traitement étudié, ont été suivis pendant 10 ans pour relever la réponse jusqu'à la progression de la maladie et la survie.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe IBR+R : 7 cycles (1 cycle d'ibrutinib seul puis 6 cycles ibrutinib + rituximab) suivis d'ibrutinib seul jusqu'à la progression de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ibrutinib (per os) : 420 mg / jour au cours des 7 cycles puis jusqu'à progression - Rituximab (IV) : 50 mg/m² pendant 4 heures le 1^{er} jour du cycle 2, puis 325 mg/m² le 2^{ème} jour du cycle 2, puis 500 mg/m² le 1^{er} jour des cycles 3 à 7 <p>Groupe FCR : 6 cycles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab (IV) : 50 mg/m² pendant 4 heures le 1^{er} jour du cycle 1, puis 325 mg/m² le 2^{ème} jour du cycle 1, puis 500 mg/m² le 1^{er} jour des cycles 2 à 6 ; - Fludarabine (IV) : 25 mg/m² pendant 30 minutes les jours 1, 2 et 3 des cycles 1 à 6 - Cyclophosphamide (IV) : 250 mg/m² pendant 30 minutes, les jours 1, 2 et 3 des cycles 1 à 6 <p>Chaque cycle comporte 28 jours.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : Sauf indication contraire, la prémédication comprenait un corticostéroïde (comme l'hydrocortisone) administré avant les premières et deuxième doses de rituximab pour le premier cycle de traitement, et un antihistaminique (comme la diphenhydramine) avec paracétamol administrés avant le rituximab pour réduire les réactions à la perfusion.</p> <p>Tous les sujets ont reçu de l'allopurinol pendant les jours 1 à 14 du premier cycle et pour les patients du bras Ibr+R durant les jours 1 à 14 du second cycle (soit le premier cycle de rituximab), sauf s'ils étaient allergiques. Le traitement ultérieur à l'allopurinol était à l'appréciation du médecin traitant. Les facteurs de croissance des neutrophiles étaient autorisés conformément aux directives de l'<i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO).</p> <p>Les médicaments de soutien comprenaient le sulfaméthoxazole-triméthoprim (ou une autre prophylaxie contre la pneumonie à <i>Pneumocystis</i>) et l'aciclovir (prophylaxie contre le zona) pendant 52 semaines à partir du premier cycle.</p> <p>Les traitements concomitants autorisés étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation à court terme (<4 semaines) de stéroïdes pulsés ; • Faibles doses de stéroïdes (<10 mg de prednisone ou une dose équivalente d'autres stéroïdes) pris pour le traitement de problèmes médicaux non hématologiques.
Critère de jugement principal	<p>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 iwCLL de 2008¹⁷ ou la date du décès qu'elle qu'en soit la cause.</p> <p>Il s'agit d'une analyse sur la population ITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes confondues. Les patients vivants ont été censurés à la date de dernier contact ;

¹⁷ L'évaluation de la progression de la maladie a été évaluée selon les critères iwCLL de 2008, en vigueur au début de l'étude. Elle était basée sur la numération absolue des lymphocytes seule ou sur l'examen physique de la lymphadénopathie et de l'hépatosplénomégalie seul, ou sur l'association de la numération absolue des lymphocytes et de l'examen physique (les tomodynamètres n'ont pas été utilisés pour déterminer la progression de la maladie).

Cette progression a été confirmée par le groupe coopératif indépendant ECOG-ACRIN, qui comprenait le bureau des opérations et le président de l'étude. Tous les cas nécessitant une adjudication (cas dans lesquels le bureau des opérations / le président de l'étude étaient en désaccord avec l'investigateur, ou le bureau des opérations et le président de l'étude étaient en désaccord) ont été envoyés au directeur exécutif ECOG-ACRIN désigné pour la détermination de la progression de la maladie conformément au protocole et aux critères de réponse iwCLL 2008.

	<p>2. SSP dans la population à haut risque (mutation TP53, del11q ou IGVH non muté) ;</p> <p>3. Qualité de vie : changement à 12 mois du score FACT-Leu TOI¹⁸ par rapport à celui relevé lors de l'inclusion ;</p> <p>4. Taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur prenant en compte les réponses complètes et partielles au traitement.</p> <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <p>- Qualité de vie : changement à 3 et 6 mois du score FACT-Leu TOI par rapport à celui relevé lors de l'inclusion.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée selon les hypothèses suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SSP ayant une courbe de distribution exponentielle ; 2. médiane de la SSP de 78 mois dans le bras traité (lbr+R) et de 52 mois dans le bras contrôle (FCR) ; 3. HR cible de 0,67 (bras lbr+R <i>versus</i> bras FCR) ; <p>Et les conditions suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. randomisation selon un ratio d'allocation 2:1 5. risque alpha bilatéral de 0,05 <p>En considérant les hypothèses ci-dessus, un total de 203 événements de survie sans progression permettrait d'atteindre une puissance globale de 80%. De plus, en supposant que le temps avant le décès chez 25% des patients du bras FCR serait de 62,5 mois, un total de 125 événements de survie globale parmi 519 patients fournirait une puissance de 80% pour la détection du HR cible de 0,60 (bras lbr+R <i>versus</i> bras FCR) avec un risque alpha bilatéral de 0,05.</p> <p>Cette taille d'échantillon permettrait également de détecter, en faisant l'hypothèse d'un taux de remplissage de 50 à 80%, des différences entre les moyennes des scores FACT-Leu TOI allant de 4,9 à 9,4 entre les 2 bras avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Population ITT : tous les patients randomisés dans l'étude, quel que soit le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité, la démographie, les caractéristiques à l'inclusion et les données de qualité de vie ;</p> <p>Population à haut risque : ensemble des patients randomisés présentant une mutation TP53 ou une délétion del11q et/ou un statut IGVH non muté. Cette population a été utilisée pour l'analyse du 2^{ème} critère de jugement secondaire.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients de la population ITT qui ont reçu au moins une dose du traitement étudié.</p> <p>Population per protocole : la population per protocole a inclus tous les patients éligibles ayant reçu au moins une administration du traitement. Cette population a été utilisée pour une analyse de sensibilité.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal : SSP évaluée par l'investigateur</u></p> <p>L'efficacité du traitement a été testée par un test du log-rank non stratifié. Le HR et son IC95% ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression de Cox non stratifié. La méthode de Kaplan et de Meier a été utilisée pour estimer la médiane de la SSP et son IC95% bilatéral.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <p>Si la SSP et la SG franchissaient les limites de supériorité prédéterminées, alors les tests suivants des critères de jugement secondaires devaient être effectués avec un niveau de significativité bilatérale de 0,05, selon la séquence hiérarchisée.</p> <p>Les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG et SSP dans la population à haut risque) ont été comparés par un test du log-rank non stratifié. Pour l'analyse du 3^{ème} critère secondaire hiérarchisé (changement à 12 mois du</p>

¹⁸ L'échelle de qualité de vie FACT – Leu (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia*) est une échelle comportant 44 items mesurant les concepts de qualité de vie liés à la santé (HRQoL). Elle est composée de 5 sous-échelles : bien-être physique (PWB, 7 éléments), bien-être social / familial (SWB, 7 éléments), bien-être émotionnel (EWB, 6 éléments), bien-être fonctionnel (FWB, 7 items) et une cinquième sous-échelle pour les problèmes spécifiques à la leucémie (LeuS, 17 items). Le score FACT Leu TOI (*Trial Outcome Index*) est calculé en combinant les sous-échelles PWB, FWB et LeuS soit un total de 31 items et des scores allant de 0 à 124 (les scores plus élevés indiquent une meilleure qualité de vie).

score FACT-Leu TOI), un modèle de mesures répétées à effet mixte a été utilisé. Ce modèle inclut le score à l'inclusion comme covariable ; le traitement, la date de visite et l'interaction traitement-date de visite comme effets fixes ; et les patients comme effets aléatoires. L'effet du traitement (Ibr+R *versus* FCR) sur le score à 12 mois a été testé et l'IC à 95% a été calculé pour la moyenne des moindres carrés. Le 4^{ème} critère (taux de réponse global) a été testé par un test du chi-2.

Analyses intermédiaires (SSP et SG)

Tel que présenté dans le protocole, des analyses intermédiaires pré-spécifiées pour la SSP (critère principal) ont commencé 24 à 27 mois après la date d'acquisition complète et se sont poursuivies chaque année jusqu'à ce que la limite d'efficacité soit franchie ou qu'une information complète (203 événements de SSP) soit recueillie. La limite prédéfinie proposée par le CTEP (*Cancer Therapy Evaluation Program*) pour la première analyse intermédiaire de la SSP était de 2,807 sur l'échelle des statistiques z, avec une valeur de p unilatérale de 0,0025 (p-value bilatérale de 0,005). Néanmoins, la limite supérieure de l'analyse finale a été déterminée à l'aide de la fonction d'utilisation du risque d'erreur de Lan-Demets pour conserver le taux d'erreur global de type I.

Si le critère de jugement principal de la SSP devenait statistiquement significatif lors d'une analyse intermédiaire, alors cette analyse devenait l'analyse finale.

Les analyses intermédiaires de SG (premier critère de jugement secondaire) devaient débuter lorsque la limite de supériorité pour la SSP avait été franchie et devaient se poursuivre chaque année jusqu'à ce que des critères d'arrêt précoce soient remplis ou que le nombre total de décès (125) prévu au protocole pour l'analyse finale de la SG soit atteint. Pour toute analyse survenant avant l'analyse finale, une version tronquée prédéfinie (seuil bilatéral de 0,001) de la fonction d'utilisation du risque d'erreur de Lan-Demets avec les limites de O'Brien-Fleming a été utilisée.

Analyses de sensibilité

- Deux analyses de sensibilité du critère principal étaient prévues au protocole :
 - > Une analyse fondée sur la SSP évaluée par l'investigateur ;
 - > Une analyse dans laquelle, chez les patients ayant manqué 2 évaluations ou plus juste avant la progression, la SSP a été censurée à la date de la dernière évaluation adéquate de la réponse.

Analyse des sous-groupes

Plus de 10 analyses exploratoires en sous-groupes du critère principal étaient prévues au protocole.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 529 patients ont été randomisés dans l'étude (**population ITT**) :

- 354 dans le groupe ibrutinib + rituximab (Ibr+R)
- 175 dans le groupe FCR

Parmi eux, 510 (96,4%) ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude (**population de tolérance**) compte tenu de 2 (0,6 %) patients du groupe Ibr+R et 17 (9,7 %) patients du groupe FCR qui n'ont pas reçu le traitement.

Au total, 313 (59,2%) présentaient au moins un des critères de maladie à haut risque (**population à haut risque**).

A la date de l'analyse principale (17/07/2018), un total de 57 (10,8%) patients étaient sortis de l'étude : 14 (4,0 %) patients du groupe Ibr+R et 43 (24,6 %) des patients du groupe FCR. Les principales raisons de sortie de l'étude ont été le retrait du consentement (43 patients) et le décès (14 patients).

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 466 patients (88 %) avaient un diagnostic de LLC et 63 patients (12 %) un diagnostic de LPL. L'âge médian était de 58 ans (min-max : 28-70 ans) avec 88 % des patients ayant moins de 65 ans. La majorité des patients (67 %) était des hommes et 90 % des patients étaient de type caucasien.

Les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (63 %), 1 (34 %) et plus rarement de 2 (2 %) à l'inclusion. À l'inclusion, 43 % des patients présentaient un stade clinique avancé (stade de Rai III ou IV), 37 % des patients présentaient une masse tumorale (≥ 5 cm), 44 % avaient une anémie lors de l'inclusion et environ 8 % avaient une CLCr < 60 ml/min.

À l'inclusion, 313 patients (59 %) constituaient la population à haut risque, présentant au moins l'un des critères suivants : mutation TP53 [6 %], délétion 11q [22 %], ou profil non muté des IGVH [53 %]. Pour rappel, seule la délétion del11q a été recherchée à l'inclusion (et constituait un critère d'exclusion), la recherche de la mutation TP53 et du statut IGVH n'ayant pas été prévue au protocole conformément aux recommandations en vigueur au moment de la conception de l'étude.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude E1912

	Groupe lbr+R (N = 354)	Groupe FCR (N = 175)	Total (N = 529)
Age, années			
Moyenne (ET)	56,7 (7,49)	56,7 (7,22)	56,7 (7,40)
Médiane (min-max)	58,0 (31-70)	57,0 (28-70)	58,0 (28-70)
Groupe d'âge, n (%)			
<65 ans	311 (87,9)	155 (88,6)	466 (88,1)
≥ 65 ans	43 (12,1)	20 (11,4)	63 (11,9)
Genre, n (%)			
Hommes	236 (66,7)	120 (68,6)	356 (67,3)
Femmes	118 (33,3)	55 (31,4)	173 (32,7)
Origine ethnique, n (%)			
Indien d'Amérique ou né en Alaska	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Asiatique	6 (1,7)	3 (1,7)	9 (1,7)
Afro-américain	22 (6,2)	6 (3,4)	28 (5,3)
Caucasien	318 (89,8)	160 (91,4)	478 (90,4)
Multiple	0	1 (0,6)	1 (0,2)
Non rapportée/inconnue	8 (2,3)	4 (2,3)	12 (2,3)
Clairance de la créatinine, n (%)			
n	352	158	510
Moyenne (écart-type)	99,9 (32,22)	106,7 (42,92)	102,0 (35,97)
Médiane	94,5	98,5	95,8
Min, Max	41,0, 242,1	34,0, 368,2	34,0, 368,2
<30	0	0	0
30 - <60	29 (8,2)	13 (7,4)	42 (7,9)
≥ 60	323 (91,2)	145 (82,9)	468 (88,5)
Manquante	2 (0,6)	EN	19 (3,6)
Score ECOG, n (%)			
0	226 (63,8)	109 (62,3)	335 (63,3)
1	119 (33,6)	63 (36,0)	182 (34,4)
2	9 (2,5)	3 (1,7)	12 (2,3)
Indication			
LLC	311 (87,9)	155 (88,6)	466 (88,1)
LPL	43 (12,1)	20 (11,4)	63 (11,9)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)			
Médiane	18,1	22,5	18,9
Classification de Rai, n (%)			
Stade 0/I/II	198 (55,9)	103 (58,9)	301 (56,9)
Stade III/IV	156 (44,1)	72 (41,1)	228 (43,1)
Taille de la tumeur			

≥10 cm	26 (7,3)	13 (7,4)	39 (7,4)
≥5 cm	134 (37,9)	60 (34,3)	194 (36,7)
Maladie à haut risque (mutation TP53, del 11q et/ou IGVH non muté)			
Oui	230 (65,0)	83 (47,4)	313 (59,2)
Non	124 (35,0)	92 (52,6)	216 (40,8)
TP53			
Muté	27 (7,6)	4 (2,3)	31 (5,9)
Non muté	272 (76,8)	130 (74,3)	402 (76,0)
Statut inconnu	55 (15,5)	41 (23,4)	96 (18,1)
Del 11q			
Présente	78 (22,0)	39 (22,3)	117 (22,1)
Absente	274 (77,4)	136 (77,7)	410 (77,5)
Statut inconnu	2 (0,6)	0	2 (0,4)
IGVH			
Non muté	210 (59,3)	71 (40,6)	281 (53,1)
Muté	69 (19,5)	43 (24,6)	112 (21,2)
Statut inconnu	75 (21,2)	61 (34,9)	136 (25,7)

Les résultats présentés sont ceux de la première analyse intermédiaire prévue au protocole réalisée à la date de cut off du 17/07/2018 et devenue analyse principale du fait de la significativité des résultats sur le critère de jugement principal (SSP). A cette date, le suivi médian était de 36,6 mois.

► Critères de jugement principal : SSP évaluée par l'investigateur (population ITT)

Un total de 41 (11,6 %) événements de progression ou de décès ont été rapportés dans le groupe lbr+R et de 44 (25,1 %) événements dans le groupe FCR. La médiane de SPP n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La supériorité du traitement par lbr+R a été démontrée avec un HR de 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522], p <0,0001).

Tableau 4 : Survie sans progression (critère de jugement principal, population ITT) – analyse principale du 17/07/2018 - étude E1912

	Groupe lbr+R N=354	Groupe FCR N=175
Événement, n (%)	41 (11,6)	44 (25,1)
Progression de la maladie, n	39	38
Décès, n	2	6
Censuré, n (%)	313 (88,4)	131 (74,9)
SSP médiane (mois), [IC95%]	NA [49,4 ; NA]	NA [47,1 ; NA]
Différence lbr+R versus FCR HR [IC95%] p	0,340 [0,222 ; 0,522] <0,0001	

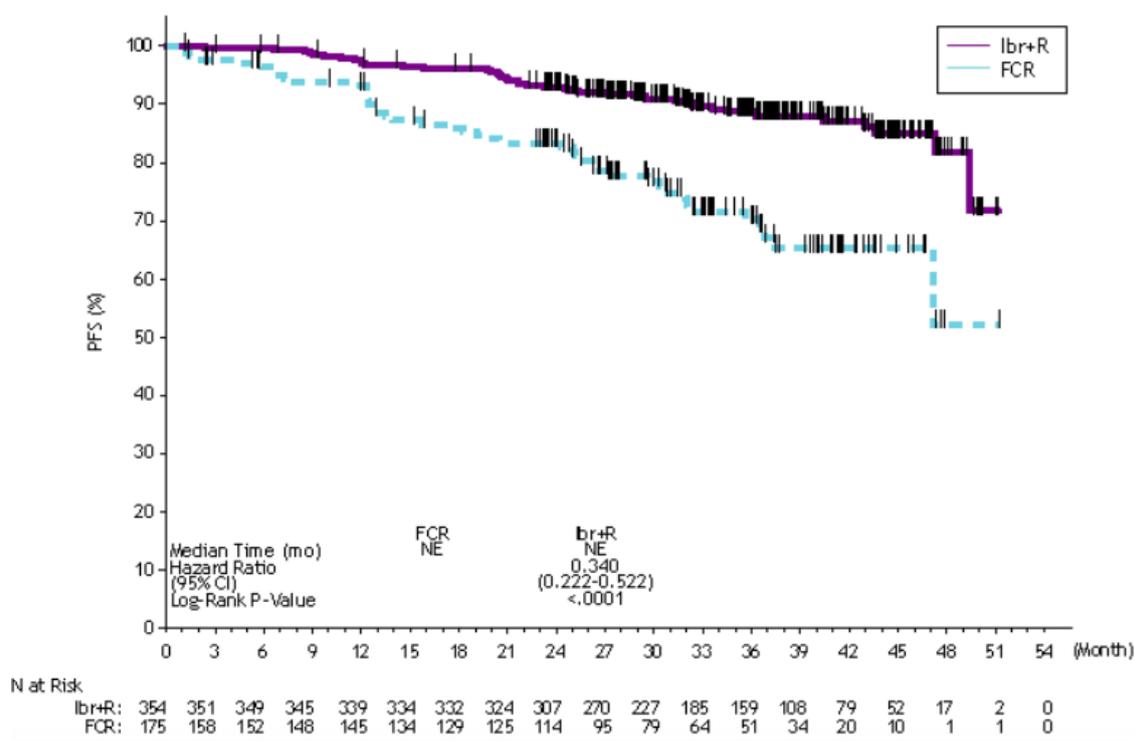


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (critère de jugement principal, population ITT) – analyse principale du 17/07/2018 - étude E1912

Analyses de sensibilité et analyses exploratoires en sous-groupes

Les résultats descriptifs des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. A titre informatif, les résultats des analyses en sous-groupes sont présentés en annexes. Il est à noter des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale dans le sous-groupe des patients à haut risque (HR=0,23 ; IC95% [0,13 ; 0,40]) mais des résultats moins concordants dans le sous-groupe des patients qui ne sont pas à haut risque (HR=0,51 ; IC95% [0,29 ; 1,10]) notamment chez les patients IGVH muté, (HR=0,74 ; IC95% [0,28 ; 1,99]).

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Survie globale (SG) – population ITT

A la date de l'analyse principale (17/07/2018), après un suivi médian de 36,6 mois, un total de 4 (1,1 %) décès dans le groupe lbr+R et de 10 (5,7 %) décès dans le groupe FCR ont été rapportés. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La différence a été en faveur du groupe lbr+R (HR= 0,17 ; IC95% [0,053 ; 0,541], p= 0,0007).

Tableau 5 : Survie globale (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé, population ITT) – analyse principale du 17/07/2018 - étude E1912

	Groupe lbr+R N=354	Groupe FCR N=175
Décès, n (%)	4 (1,1)	10 (5,7)
Censuré, n (%)	350 (98,9)	165 (94,3)
SG médiane (mois), [IC95%]	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]
Différence lbr+R versus FCR	0,170 [0,053 ; 0,541]	
HR [IC95%] p	0,0007	

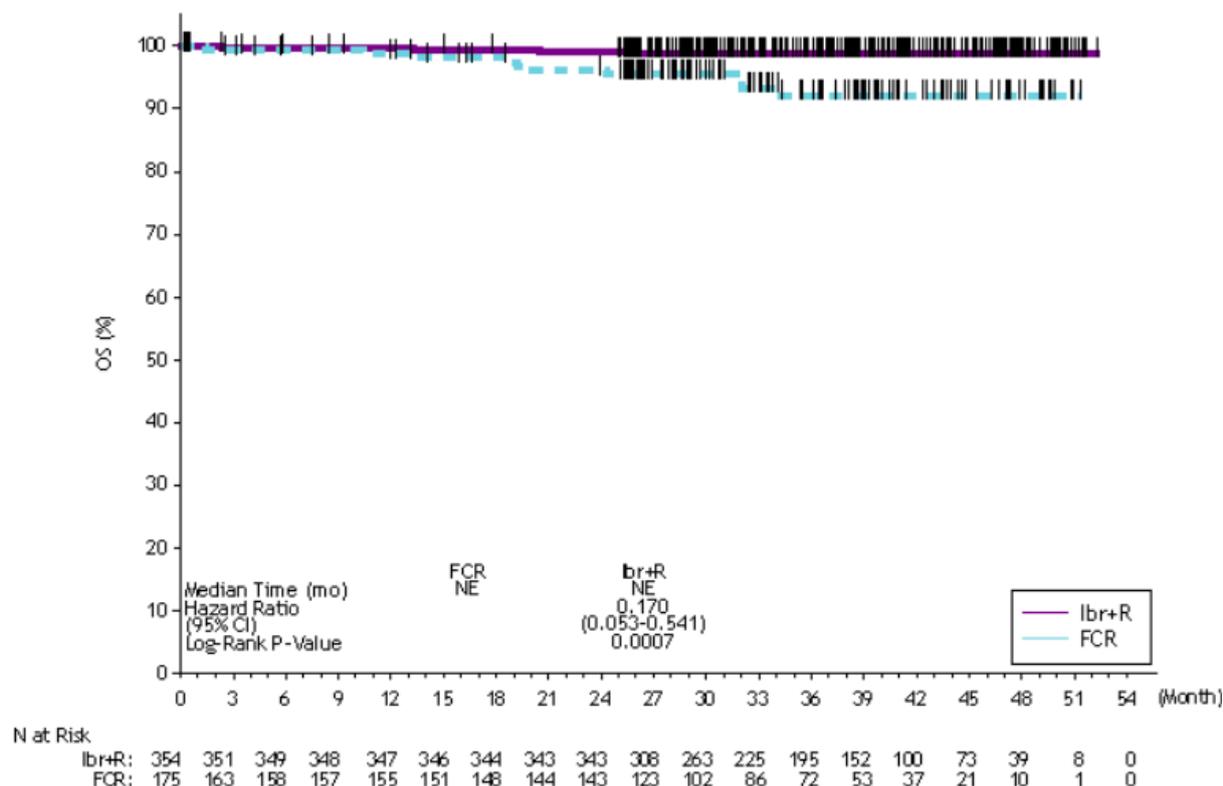


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé, population ITT) – analyse principale du 17/07/2018 - étude E1912

Il n'a pas été prévu d'analyses en sous-groupes de la survie globale.

2. Survie sans progression au sein de la population à haut risque (N=313, 59 %)

Dans la population à haut risque, un total de 24 (10,4 %) événements de progression ou de décès dans le groupe lbr+R et de 26 (31,1 %) événements dans le groupe FCR ont été rapportés. La médiane de SPP au sein de la population à haut risque n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La différence a été en faveur du groupe lbr+R (HR = 0,231, IC 95% [0,132 ; 0,404], $p < 0,0001$).

3. Variation à 12 mois du score FACT-Leu TOI (qualité de vie)

Les résultats sur ce critère n'ont pas montré de différence entre les deux groupes de traitement (les détails sont présentés au paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** dédié à la qualité de vie).

Compte tenu de la non-significativité de la différence entre les 2 groupes pour ce critère, la séquence hiérarchisée s'est arrêtée et le critère secondaire suivant n'a pas fait l'objet d'un test statistique formel (devenu exploratoire).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats sur ces critères exploratoires sont présentés uniquement à titre descriptif.

- Taux de réponse globale (ORR) évalué par l'investigateur (population ITT)

L'ORR (incluant les réponses complètes et partielles) évalué par l'investigateur a été de 96,9% dans le groupe lbr + R (dont 54,5 % de réponses complètes et 42,4 % de réponses partielles) et de 85,7% dans le groupe FCR (dont 58,3 % de réponses complètes et 27,4 % de réponses partielles). Le ratio des taux de réponse globale a été de 1,130 ; IC 95% [1,061 ; 1,204].

- Profondeur de la réponse

Les patients du groupe lbr+R ont obtenus plus rarement une maladie résiduelle (MRD) négative : 8% dans le groupe lbr+R versus 59% dans le groupe FCR.

- **Variation à 3 et 6 mois du score FACT-Leu TOI (qualité de vie)**

Les résultats sur ce critère sont présentés au paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** dédié à la qualité de vie.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée à l'aide de l'échelle FACT-Leu¹⁸ dans l'étude E1912 comme un critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation à 12 mois du score de qualité de vie) et comme critère exploratoire (variation à 3 et 6 mois du score de qualité de vie).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : la différence des moyennes de la variation à 12 mois par rapport à l'inclusion a été de -0,9 ; IC95% [-3,8 ; 2,0] ; NS.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique E1912

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 510 patients (96,4 % de l'ensemble des patients de l'étude) : 352 patients du groupe lbr+R et 158 patients du groupe FCR. Les données présentées sont celles recueillies à la date de l'analyse principale (17/07/2018). A cette date, pour rappel, la durée médiane de suivi était de 36,6 mois. La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude dans cette population a été de 34,3 mois dans le groupe lbr+R et de 4,7 mois pour le groupe FCR.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ont été (groupe lbr+R versus groupe FCR) : les troubles hématologiques avec notamment des lymphocytes augmentés (75,0 % versus 39,9 %), une anémie (71,3 % versus 80,4 %), une numération plaquettaire diminuée (61,1 % versus 77,2 %), des neutrophiles diminués (53,4 % versus 66,5 %) avec quelques neutropénies fébriles (2,3 % versus 15,8 %) et des lymphocytes diminués (27,3 % versus 79,1 %). Une fatigue (79,8 % versus 77,8 %), des nausées (40,1 % versus 63,9 %) et des diarrhées (53,1 % versus 26,6 %) ont été aussi fréquemment rapportées.

Au total 10,8 % des patients du groupe lbr+R ont eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Dans le groupe FCR, la fréquence n'est pas connue.

La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 90,9% dans le groupe lbr+R et de 89,9% dans le groupe FCR. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été hématologiques : diminution du nombre de lymphocytes (9,7% versus 67,1%), augmentation du nombre de lymphocytes (58,0% versus 31,0%), diminution du nombre de neutrophiles (32,4% versus 44,9%), hypertension (18,8% versus 6,3%) et leucocytose (16,5% versus 4,4%).

Les EI graves n'ont pas été présentés dans le rapport de l'étude.

Un décès est survenu chez 1,1% (4/352) des patients du groupe lbr+R, dont les causes ont été : épanchement pleural / cancer du poumon, LLC (en raison d'une comorbidité, rapportée comme une défaillance multiviscérale), inconnue et insuffisance respiratoire. Dans le groupe FCR, un décès est survenu chez 6,3% (10/158) des patients du groupe FCR les causes ont été : LLC (3 patients), leucémie myéloïde aiguë (2 patients), inconnue (2 patients), sepsis (1 patient), cancer du côlon métastatique (1 patient) et surdosage (1 patient, non lié au traitement à l'étude). Au total, des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 0,9% des patients du groupe lbr+R versus 1,3% des patients du groupe FCR.

S'agissant des événements d'intérêt particulier (groupe lbr+R versus FCR) :

- **EI hémorragiques** : 52,8% versus 11,4%

Les événements les plus fréquents ont été : contusions (32,7 % versus 3,8 %), hématurie (13,9 % versus 3,2 %) et épistaxis (8,0 % versus <3%). Ces EI ont été de grade 3 ou 4 chez 2,6% et 1,3% des patients des groupes lbr+R et FCR respectivement.

- **Infections** : 62,2% versus 34,8%

Les plus fréquents ont été : infection des voies respiratoires supérieures (29,0 % versus 19,0 %), infection cutanée (11,6% versus <5%) et infection pulmonaire (10,5% versus 5,7%). Ils ont été de grade 3 ou 4 chez 10,8 % et 8,2% des patients des groupes lbr+R et FCR respectivement.

- **Arythmies cardiaques** : 18,8% versus 8,9% dont **fibrillation auriculaire** : 8,0% versus 2,5%

Dans le groupe lbr+R, des fibrillations auriculaires de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 3,1% des patients et des arythmies cardiaques de grade 3 ou 4 hors fibrillations auriculaires chez 4,3% des patients.

- **Hypertension artérielle** : 42,0% versus 22,2%

L'HTA a été un EI de grade 3 ou 4 chez 18,8% des patients du groupe lbr+R et 6,6% des patients du groupe FCR.

- **Cancers cutanés hors mélanomes** : 5,7% versus 3,2%

Dans le groupe lbr+R, les événements les plus courants ont été le carcinome basocellulaire (4,3%), le cancer épidermoïde (1,1%) et le carcinome épidermoïde cutané (0,6%).

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

Le résumé des risques du PGR de IMBRUVICA (ibrutinib), version 16.1 d'août 2020, est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie - 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 - Leuco-encéphalopathie 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) - Troubles de l'œil - Réactions cutanées sévères
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients ayant des troubles cardiaques sévères - Utilisation chez les patients ayant une atteinte sévère de la fonction hépatique

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé le dernier PSUR d'ibrutinib couvrant la période du 13 Novembre 2018 au 12 Novembre 2019. Durant cette période, les signaux suivants pour lesquels un problème de tolérance a été confirmé ont été clôturés :

- Myélosuppression
- Troubles gastro-intestinaux sévères
- Hypertension, entraînant son ajout comme risque important identifié du PGR et une mise à jour du RCP
- Réactivation du virus de l'hépatite B avec issue fatale, entraînant une mise à jour du RCP
- Dermatoses neutrophiliques, entraînant une mise à jour du « Company Core Data Sheet »
- Tératogénicité

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi (cf. rubrique 4.8 du RCP)

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1552 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et sept études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

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

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont présentées dans le RCP (cf. rubrique 4.4 du RCP) concernant les événements suivants :

Evènements hémorragiques

Leucostase

Rupture splénique

Infections

Cytopénies

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

Arythmie cardiaque et insuffisance cardiaque

Accidents vasculaires cérébraux

Syndrome de lyse tumorale

Cancer cutané non mélanomateux

Réactivation virale

Hypertension

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

08.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM le 31 août 2020 chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. Néanmoins, le laboratoire n'a pas souhaité poursuivre la procédure et l'ATU de cohorte n'a pas été mise en œuvre.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'IMBRUVICA (ibrutinib) dans son extension d'indication en association au rituximab pour le traitement de la LLC chez des patients non préalablement traités repose sur une étude (E1912) de phase III ouverte, randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association ibrutinib + rituximab (Ib+R) versus l'immunochimiothérapie fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) chez des patients atteints d'une LLC ou d'un LPL non prétraités.

Un total de 529 patients a été randomisé : 354 patients dans le groupe ibrutinib + rituximab et 175 dans le groupe comparateur. L'étude a inclus des patients âgés de moins de 70 ans, éligibles à un protocole FCR, et ne présentant pas la délétion del17p (facteur prédictif d'une mauvaise réponse au protocole FCR).

L'âge médian était de 58 ans et 88% des patients de l'étude avaient un diagnostic de LLC. Ils avaient un indice de performance ECOG de 0 (63 %), 1 (34 %) ou 2 (2 %) à l'inclusion. Plus de la moitié des patients (59%) avait une maladie à haut risque : mutation TP53 (6 %), délétion 11q (22 %), ou statut

IGVH non-muté (53 %). A noter que les patients présentant des mutations TP53 ou un statut IGVH non-muté (facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse au protocole FCR) n'ont pas été exclus de l'étude dans la mesure où, contrairement aux recommandations actuelles, la recherche de ces mutations ne faisait pas partie des recommandations en vigueur au moment de la conception de l'étude.

► Efficacité

Les données présentées sont celles de l'analyse principale après un suivi médian de 36,6 mois. A cette date, une proportion notable de patients du groupe FCR étaient sortis de l'étude (4,0 % des patients du groupe Ibr+R et 24,6 % des patients du groupe FCR, principalement pour retrait de consentement).

S'agissant du critère de jugement principal qui était la survie sans progression évaluée par l'investigateur (SSP), il a été démontré une supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR. La médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La différence était statistiquement significative en faveur du groupe Ibr+R (HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522], $p < 0,0001$). A noter les résultats des analyses exploratoires en sous-groupe de la SSP suggérant un bénéfice de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR uniquement chez les patients ayant un statut IGVH non-muté.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été comme suit :

- la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La différence a été en faveur du groupe Ibr+R (HR= 0,17 ; IC95% [0,053 ; 0,541], $p = 0,0007$).
- la médiane de SSP au sein de la population à haut risque n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. La différence a été en faveur du groupe Ibr+R (HR = 0,231, IC95% [0,132 ; 0,404], $p < 0,0001$).
- aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de variation à 12 mois du score FACT-Leu TOI (qualité de vie).

Dans la mesure où la différence sur ce 3^{ème} critère secondaire hiérarchisé n'a pas été statistiquement significative, la séquence hiérarchique est interrompue à ce stade et les résultats du 4^{ème} critère secondaire de jugement, à savoir le taux de réponse globale, n'ont aucune valeur démonstrative.

A noter une réponse rarement profonde dans le groupe Ibr+R avec une maladie résiduelle (MRD) négative chez seulement 8% des patients du groupe Ibr+R versus 59% des patients du groupe FCR (analyse exploratoire).

► Tolérance

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude a été de 10,8% dans le groupe Ibr+R et n'a pas été rapportée dans le groupe comparateur. La fréquence des EI de grade 3 ou 4 a été importante et équivalente dans les deux groupes Ibr+R et FCR (90,9 % et 89,9 % respectivement), avec principalement des événements hématologiques. Les risques importants identifiés d'ibrutinib référencés dans le PGR du produit et rapportés au cours de l'étude sont notamment les hémorragies (52,8% versus 11,4% dans les groupes Ibr+R et FCR respectivement), l'hypertension (42% versus 22%), la fibrillation auriculaire (8% versus 2,5%), les cancers cutanés hors mélanomes (5,7% versus 3,2%).

► Discussion

La Commission souligne les points suivants :

- L'inclusion de 6% de patients porteurs de la mutation TP53, facteur actuellement connu de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie, pour lesquels le comparateur de l'étude n'est pas cliniquement pertinent et bien qu'expliquée par la date de début de l'étude,
- La moitié des patients de l'étude (53%) présentait un statut IGVH non-muté, facteur de mauvais pronostic. L'analyse en sous-groupe de la survie globale selon le statut IGVH suggère un bénéfice de l'association ibrutinib + rituximab uniquement chez les patients ayant un statut IGVH non-muté. Bien qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée de résultats exploratoires d'une analyse en sous-groupe, au regard du besoin médical distinct et des recommandations

internationales, la Commission recommande d'adapter la stratégie thérapeutique selon le statut IGVH du patient.

- La Commission relève le caractère suspensif du traitement par ibrutinib + rituximab avec, chez les patients du groupe ibrutinib + rituximab, une réponse rarement profonde (seulement 8% de MRD négative).
- Les données de tolérance à long terme du traitement par ibrutinib + rituximab sont limitées (durée de suivi médiane de 36,6 mois) au regard de la durée prévue d'administration du traitement par ibrutinib (jusqu'à progression de la maladie). La Commission souligne le risque cumulatif de toxicité cardio-vasculaire (notamment HTA et troubles du rythme cardiaque) et hémorragique qui doivent être évalués et pris en compte lors de l'initiation du traitement.
- L'étude ne permet pas de juger de la pertinence de la combinaison de l'ibrutinib au rituximab versus une monothérapie par ibrutinib, dont l'association a montré, dans une étude menée chez des patients âgés ayant une LLC non précédemment traitée, qu'elle n'apportait pas de bénéfice en termes de survie sans progression par rapport à la monothérapie¹⁹. La Commission regrette l'absence d'un troisième groupe de traitement par ibrutinib seul qui aurait permis de soulever cette question.
- L'évaluation de la survie sans progression a été réalisée par les investigateurs dans une étude en ouvert. Néanmoins, les critères de l'IWCLL utilisés sont relativement objectifs, ce qui limite le biais de mesure.
- La Commission souligne que la qualité de vie a été retenue comme un critère de jugement secondaire hiérarchisé, ce qui est pertinent. Elle regrette que l'étude ait été réalisée en ouvert et note que les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.
- La Commission relève l'incertitude en termes de quantité d'effet sur la survie globale liée à la durée de l'étude qui n'a pas permis, à ce jour, d'apprécier le gain absolu en survie globale (médianes non atteintes).

Au total, l'association ibrutinib + rituximab a démontré sa supériorité sur l'immunochimiothérapie par fludarabine + cyclophosphamide + rituximab en termes de survie sans progression et de survie globale, sans amélioration de la qualité de vie et au prix d'une toxicité cardiovasculaire et hémorragique significative et potentiellement cumulative dans le temps, dans une étude dont la moitié des patients avait un statut IGVH non-muté (facteur de mauvais pronostic).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire de l'association ibrutinib + rituximab sur la morbi-mortalité 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. Chez les patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'association ibrutinib + rituximab sur la morbi-mortalité. Il n'a pas été montré d'impact supplémentaire sur la qualité de vie.

En conséquence, IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert dans 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.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans la LLC

Etude CR108428 internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par 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 traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (résultats attendus en 2021).

¹⁹ Woyach Jennifer A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018; 379:2517-2528

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Lymphome à cellules du Manteau (LCM)		
Etude MCL3001	Etude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association à la bendamustine et au rituximab chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du Manteau nouvellement diagnostiqué	Résultats attendus en 2022
Maladie du greffon contre l'hôte chronique		
Etude PCYC-1140	Etude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par 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)	Résultats attendus en 2020
Lymphome non hodgkinien indolent		
Etude FLR3001	Etude internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance de l'ibrutinib en association soit à BR soit à un protocole R-CHOP chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien indolent, précédemment traités	Résultats attendus en 2021

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹², du groupe français FILO 2020¹⁴, et celles de l'IWCLL 2018¹³, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). 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 maladie²⁰. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

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)^{8,12,13,14} :

- 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 éligibles 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 FCR¹². 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 standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-CIb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)

²⁰ Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

- Les thérapies ciblées :
 - VENCLYXTO (venetoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

A noter que l'AMM d'ARZERRA (ofatumumab) a été abrogée en Europe en février 2019 à la demande du laboratoire.

En novembre 2020, CALQUENCE (acalabrutinib) a obtenu une AMM en monothérapie et en association à l'obinutuzumab dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traités (non encore évalué par la CT).

Place de IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab dans la stratégie thérapeutique :

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 aigues.

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).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.

► IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est un traitement de première 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 (cf. 09. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital,
- de sa prévalence chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec
 - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, sans impact sur la qualité de vie,
 - un impact potentiel sur le parcours de soins de par l'administration par voie orale de l'ibrutinib associé à un traitement par rituximab en injection,

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 que le service médical rendu par IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est important dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53 et aux posologies de l'AMM.

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

10.1.2 Pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53

► La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.

► IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de données.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment l'ibrutinib en monothérapie.

► Chez les patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital,
- de sa prévalence chez les patients inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- du besoin médical partiellement couvert, notamment par l'ibrutinib en monothérapie,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié, faute de données 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,

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 que le service médical rendu par IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab est insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints de LLC non préalablement traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53.

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 de LLC non préalablement traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53.

► **Taux de remboursement proposé : 0 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab), comparateur cliniquement pertinent, dans une étude randomisée en ouvert ayant inclus des patients majoritairement à haut risque (59%) en termes de survie sans progression

(HR = 0,34 ; IC95% : [0,222 ; 0,522]) et de survie globale (HR = 0,170 ; IC95% [0,053 ; 0,541]) après un suivi médian de 36,6 mois et avec des gains absolus non quantifiables (médianes non atteintes) à ce stade,

et malgré :

- le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à l'administration au long court de l'ibrutinib, dans un contexte où les durées de traitement diffèrent puisque l'ibrutinib s'administre en continu jusqu'à progression et que le protocole FCR s'administre sur 6 mois,
- l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au protocole FCR, dans un contexte où ce critère de jugement pertinent était un critère secondaire hiérarchisé, ce qui est à souligner même si le caractère ouvert de l'étude en limitait grandement l'interprétation,

la Commission considère que l'association ibrutinib + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans le 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 ni de mutation TP53.

10.2.2 Pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et/ou présentant une délétion del17p et/ou une mutation TP53

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) est représentée par les patients adultes atteints de LLC aux stades B ou C de Binet, en première ligne de traitement et éligibles à une polychimiothérapie comportant de la fludarabine à pleine dose et ne présentant pas la mutation TP53 ou la délétion del 17p.

En 2018, l'incidence de LLC en France était estimée à 4 674 nouveaux cas⁵.

Les patients diagnostiqués aux stades B ou C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1 870 patients par an²¹.

Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion del17p et/ou une mutation TP53²², 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 dose²³, soit environ 860 patients.

Au total, la population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab, à savoir les patients atteints d'une LLC, non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53, peut être estimée à environ 860 patients incidents par an.

²¹ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008;81:253-8.

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence. Réévaluation de IMBRUVICA. 20/03/2020

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CHLORAMINOPHENE. 05/01/2011

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.

► Autres demandes

La Commission souhaite réévaluer IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab au regard des résultats actualisés de survie globale et de tolérance issus de l'étude E1912 dans un délai de 4 ans.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 septembre 2020 Date d'examen : 20 janvier 2021 Date d'adoption : 3 février 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>IMBRUVICA 140 mg, gélule</u> B/90 (34009 279 498 4 5) B/120 (34009 279 499 0 6) <u>IMBRUVICA 140 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 301 824 8 2) <u>IMBRUVICA 280 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 301 825 0 5) <u>IMBRUVICA 420 mg, comprimé pelliculé</u> B/ 30 (CIP : 34009 301 561 6 2) <u>IMBRUVICA 560 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 301 561 7 9)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 21 octobre 2014 Extension d'indication faisant l'objet du présent avis (procédure centralisée) : 28 août 2020 PGR associée
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
Code ATC	L01XE27

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

► Résultats des analyses exploratoires en sous-groupes de la survie sans progression (critère de jugement principal, population ITT) – étude E1912 – analyse principale du 17/07/2018

