

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ibrutinib

IMBRUVICA 140, 280, 420
et 560 mg,

comprimés pelliculés

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

Leucémie Lymphoïde Chronique

Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement, en association au vénétoclax, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'extension de l'AMM à savoir, en association au vénétoclax, dans le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

Place dans la stratégie thérapeutique	IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, est une option de traitement supplémentaire de 1 ^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans l'indication « <i>en association au vénétoclax, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose</i> ».</p> <p>INSUFFISANT dans l'indication « <i>en association au vénétoclax, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine</i> ».</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

Compte tenu :


- de la démonstration de la supériorité d'IMBRUVICA (ibrutinib) associé au vénétoclax par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b), mise en évidence dans l'étude GLOW avec un suivi médian de 27,7 mois chez 211 patients âgés (> 65 ans) ou ayant des comorbidités atteints de LLC, non précédemment traités, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : HR = 0,216 ; IC_{95%} [0,131 ; 0,357] ; p<0,0001), ainsi que sur l'obtention d'une maladie résiduelle minimale dans la moelle osseuse et le taux de réponse globale (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ;
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- du profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) marqué par une toxicité cardiovasculaire (hypertension artérielle, fibrillation auriculaire et hémorragie) ;
- de l'absence de comparaison directe et l'absence de démonstration de différence d'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale des analyses de comparaison indirecte versus ibrutinib en monothérapie. L'intérêt clinique de l'association par rapport à la monothérapie n'est donc pas étayé. De plus cette association pourrait être associée à une toxicité plus marquée, notamment infectieuse, par rapport à la monothérapie compte tenu de l'ajout du vénétoclax ;
- de l'absence de comparaison directe et l'absence de démonstration de différence d'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale des analyses de comparaison indirecte versus l'association vénétoclax avec obinutuzumab et l'acalabrutinib associé ou non avec obinutuzumab ;

la Commission considère que la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, au même titre que vénétoclax en association à l'obinutuzumab, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport à l'association **obinutuzumab + chlorambucil** dans la stratégie thérapeutique actuelle de 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Population cible	La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax peut être estimée à environ 860 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Pour rappel, concernant VENCLXYTO (vénétoclax), la Commission recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par scanner, lymphocytose, estimation de la filtration glomérulaire) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation (orale ou intra-veineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude comparative de phase III (GLOW)	12
3.2.2 Etude non comparative de phase II (CAPTIVATE)	16
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Etude comparative de phase III (GLOW)	18
3.3.2 Etude de phase II (CAPTIVATE)	20
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	21
3.3.4 Données issues du PSUR	21
3.3.5 Données issues du RCP	22
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	23
4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
4.2 Comparateurs cliniquement pertinents	25
4.3 Service Médical Rendu	25
4.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
4.5 Population cible	27
4.6 Demandes de données	28
4.7 Autres recommandations de la Commission	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Extension d'indication
DCI (code ATC) Présentations concernées*	ibrutinib (L01EL01) IMBRUVICA 140 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidoses de 1 comprimé (CIP : 34009 301 824 8 2) IMBRUVICA 280 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidoses de 1 comprimé (CIP : 34009 301 825 0 5) IMBRUVICA 420 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidoses de 1 comprimé (CIP : 34009 301 561 6 2) IMBRUVICA 560 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidoses de 1 comprimé (CIP : 34009 301 561 7 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « <i>IMBRUVICA, en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab ou au vénétoclax, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités</i> ». – Indication revendiquée par le laboratoire : « <i>en association au vénétoclax, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose</i> ». Le reste du périmètre de l'indication, relatif à IMBRUVICA (ibrutinib) « en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab », a déjà été évalué par la CT (Cf. partie « Rappel des évaluations précédentes »).
AMM	Date initiale : AMM initiale le 21/10/2014 (procédure centralisée) Extension d'indication du 02/08/2022 : « <i>IMBRUVICA, [...] en association au vénétoclax, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités</i> ». Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Liste I 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.

Posologie dans l'indication évaluée	« cf. RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant la leucémie lymphoïde chronique (LLC).
Information au niveau international*	La spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) : <ul style="list-style-type: none"> – est prise en charge en Allemagne et aux Pays-Bas dans l'indication de l'AMM ; – est en cours d'évaluation en Belgique, Espagne et Italie ; – ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.
Rappel des autres indications AMM	<p>Pour rappel, IMBRUVICA (ibrutinib) est également indiqué dans : « <i>IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW. »</i></p>
Rappel des évaluations précédentes	<p>Pour rappel, la CT a déjà évalué IMBRUVICA (ibrutinib) en 1^{ère} ligne de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en monothérapie : <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients ayant une (del)17p ou une mutation TP53 « <i>en traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en 1^{ère} ligne en cas de (del)17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée</i> » : SMR important et une ASMR III dans la stratégie¹. • chez les patients non mutés del(17p) ou TP53, suite à un élargissement du périmètre de l'AMM : « <i>en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités</i> ». La CT a attribué : <ul style="list-style-type: none"> - Chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose : <ul style="list-style-type: none"> • un SMR important et une ASMR V, lors de la 1^{ère} évaluation², sur la base de l'étude comparative (RESONATE-2) versus chlorambucil, • puis une ASMR IV versus l'association rituximab-bendamustine (R-Benda), à la suite d'une réévaluation sur la base des résultats de l'étude académique comparative ALLIANCE³.

¹ Avis de la HAS du 17/06/2015 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA \(ibrutinib\), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton \(BTK\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis/2015/170615-ibrutinib)

² Avis de la HAS du 08/02/2017 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA \(ibrutinib\), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton \(BTK\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis/2017/080217-ibrutinib)

³ Avis de la HAS du 20/03/2020 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA \(ibrutinib\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis/2020/200320-ibrutinib)

- Chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose : SMR insuffisant, compte tenu de la population des patients inclus dans l'étude pivot RESONATE-2 qui ne comprenait pas ce type de patients.

– **en association avec des anti-CD20 :**

- « *en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients atteints de LLC non précédemment traités* » : SMR insuffisant en raison d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, malgré la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil dans l'étude, mais au regard de l'intérêt supérieur de la monothérapie par ibrutinib chez ses patients⁴.
- « *en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités* » : SMR important uniquement chez les patients sans comorbidités (éligibles à FCR) et ne présentant pas de (del)17p ou de mutation TP53, ASMR III versus le protocole FCR sur la base des résultats de l'étude E1912⁵.

Enfin IMBRUVICA (ibrutinib), en monothérapie, a également été évalué par la CT dans les lignes ultérieures de traitement de la LLC (2^{ème} ligne et plus) « *en traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en 1^{ère} ligne en cas de (del)17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée* » : SMR important et ASMR III dans la stratégie⁶.

Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 22 mars 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Oui
-------------------------------------	---

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier et dans l'indication évaluée dans cet avis

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

⁴ Avis de la HAS du 20/03/2020 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA - LLC en association \(ibrutinib\) \(has-sante.fr\)](#)

⁵ Avis de la HAS du 03/02/2021 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA - Leucémie lymphoïde chronique \(LLC\) \(has-sante.fr\)](#)

⁶ Avis de la HAS du 17/06/2015 relatif à IMBRUVICA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IMBRUVICA \(ibrutinib\), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton \(BTK\) - \(LCM\) \(has-sante.fr\)](#)

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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)^{7,8}.

Épidémiologie

La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sex-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. D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)⁹, l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 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 % (2 667 patients en 1990 à 4 674 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.

2.2 Prise en charge actuelle

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.

La classification de Binet¹⁰ permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans¹¹,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane de 5 à 8 ans¹²,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 4 ans. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 a été associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie, cependant il s'agissait de données obtenues avant la mise à disposition des inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B^{13,14,15}.

⁷ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016

⁸ 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).

⁹ 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.

¹⁰ Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198-206.

¹¹ B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): 78–84, 2015.

¹² Données fournies par l'INCA : « Pronostic et incidence revus en 2010, d'après les données CHU d'Angers »

¹³ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

¹⁴ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111:5446-56.

¹⁵ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013; 121:1403-12.

La présence d'une del(17p) 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 LLC¹⁶) sont associées à un pronostic plus défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immunochimiothérapie^{17,18}. Chez les patients porteurs d'une del(17p) ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30 %¹⁹. Il est actuellement recommandé une recherche de délétion 17p, de mutation TP53 et du statut mutationnel IGVH avant mise sous traitement^{16,20,21,22}.

Selon les recommandations de l'ESMO 2021²⁰, du groupe français FILO 2020²², et celles de l'iwCLL 2018²¹, 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 maladie²³. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Traitements médicamenteux

L'identification des alternatives médicamenteuses a été réalisée dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les alternatives médicamenteuses d'IMBRUVICA (ibrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisée dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités

Chez les malades nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne, 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 del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une del(17p),
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie est actuellement le traitement de référence,
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab) est une option thérapeutique,
 - VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) est une option thérapeutique,
- En l'absence de mutation TP53 ou de del(17p) :
 - Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient²⁴.

¹⁶ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021.

¹⁷ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

¹⁸ 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.

¹⁹ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Novembre 2021.

²³ 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

- Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
- En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
- A noter 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 del(17p).
- Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont (**champ de l'indication sollicitée pour le remboursement**) :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie :
 - GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-CIb)
 - MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)*
 - Les thérapies ciblées :
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie
 - CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)
 - VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)

*La spécialité LEVACT (bendamustine) n'est plus commercialisée, seuls les génériques sont désormais commercialisés. L'utilisation de la bendamustine en association est hors-AMM.

Tableau 1 : Alternatives médicamenteuses chez les patients non préalablement traités

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunothérapies anti CD20				
MABTHERA (rituximab) Roche et biosimilaires	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011 (Réévaluation)	Important (ISP attendu)	La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à la 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.
GAZYVARO (obinutuzumab) Roche	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 (ISP attendu)	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.

Chimiothérapies

<p>CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) Techni-Pharma</p>	<p>Leucémie lymphoïde chronique (LLC)</p>	<p>27/02/2019 (Réévaluation)</p>	<p>Important</p>	<p>La Commission considère que CHLORAMINOPHENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de prise en charge en 1^{ère} intention de la LLC dans une population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine.</p> <p>La Commission rappelle par ailleurs que l'association de GAZYVARO et de CHLORAMINOPHENE apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.</p>
--	---	--------------------------------------	------------------	--

Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B

<p>IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag</p>	<p>[...] IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.</p>	<p>17/06/2015 (Inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>La Commission considère qu'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 del(17p) ou une mutation TP53 et pour lesquels une immunochimiothérapie n'est pas appropriée.</p>
	<p>En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. [...]</p>	<p>20/03/2020 (Réévaluation)</p>	<p>Important uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose</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>
	<p>IMBRUVICA, [...] en association au rituximab [...], est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. [...]</p>	<p>03/02/2021 (Extension d'indication)</p>	<p>Important</p>	<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 del(17p) ni de mutation TP53.</p>

CALQUENCE (acalabrutinib) AstraZeneca	CALQUENCE, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	05/05/2021 (Extension d'indication)	Important uniquement : <ul style="list-style-type: none"> – chez les patients sans délétion 17p / mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine – chez les patients présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53) 	La Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, en 1 ^{ère} ligne de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.
---	---	--	--	--

Inhibiteur de BCL-2

VENCLYXTO (vénétoclax) Abbvie	VENCLYXTO, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités »	29/06/2022 (Extension d'indication)	IMPORTANT uniquement en présence : <ul style="list-style-type: none"> – d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p – ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine. 	La Commission considère que VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'obinutuzumab, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC non précédemment traités et présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.
---	---	--	---	---

Pour rappel, VENCLYXTO (vénétoclax) a été évalué dans le cadre de son AMM « VENCLYXTO en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. » la commission avait octroyé un service médical rendu insuffisant dans le « traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B »²⁵.

Traitements non-médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles.

²⁵ Avis de la HAS du 05/07/2017 relatif à VENCLYXTO. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - VENCLYXTO \(vénétoclax\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/hematologiques/leucemies/leucemie-lymphoide-chronique/venclyxto)

2.3 Couverture du besoin médical

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription d'IMBRUVICA (ibrutinib) repose sur :

- Une étude de phase III (GLOW), comparative, randomisée, ouverte, réalisée chez 211 patients atteints de LLC, non précédemment traités, soit âgés de ≥ 65 ans, ou bien ayant des comorbidités, donc dans une population non éligible à la fludarabine à forte dose, quel que soit leur statut cytogénétique mais sans del(17p), dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'association ibrutinib + vénétoclax (Ibru + Ven) sur une durée fixe,
- Une étude de phase II (CAPTIVATE), non comparative, réalisée chez 323 patients atteints d'une LLC/LLPC, non précédemment traités,
- Trois comparaisons indirectes :
 - une analyse comparant ibrutinib + vénétoclax versus Ibrutinib en monothérapie par un score de propension (études GLOW et ALLIANCE) ;
 - une analyse comparant ibrutinib + vénétoclax versus acalabrutinib en monothérapie par MAIC (études GLOW et ELEVATE-TN) ;
 - une analyse comparant ibrutinib + vénétoclax versus vénétoclax + obinutuzumab par MAIC (études GLOW et CCL14).

Aucune de ces trois analyses de comparaison indirecte n'a permis de conclure à une différence statistiquement significative sur les principales variables d'efficacité clinique (survie sans progression et survie globale). En conséquence, devant l'intérêt limité de ces données de comparaisons indirectes, les résultats ne seront pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude comparative de phase III (GLOW)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, comparative versus obinutuzumab + chlorambucil, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association ibrutinib + vénétoclax (Ibru + Ven) par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil (Obi + Clb) en termes de survie sans progression chez des patients âgés ou ayant des comorbidités et atteints d'une LLC non précédemment traités.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut mutationnel IGHV (muté versus non muté versus non disponible) et la présence de del(11q) (oui versus non).

A noter que les patients ayant une (del)17p ou une mutation TP53 connue détectée à un seuil d'allèle variable $>10\%$ n'étaient pas inclus dans l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir le :

- **Groupe ibrutinib + vénétoclax (Ibru + Ven)** : Les patients recevaient 15 cycles de traitement (28 jours/cycle), sauf si progression de la maladie ou toxicité inacceptable :
 - 3 cycles (cycle 1 à 3) de traitement par ibrutinib en monothérapie, administré par voie orale à 420 mg/jour (3 * 140 mg gélules),
 - suivis de 12 cycles de traitement (cycles 4 à 15) par l'association Ibru + Ven, par voie orale, l'ibrutinib étant administré à la dose de 420 mg/jour. Le vénétoclax a été administré, en ajout de l'ibrutinib, une fois par jour à partir du cycle 4 avec une période d'augmentation progressive de la dose sur 5 semaines (à partir 20 mg et jusqu'à atteindre 400 mg/j (dose maximale)).
- **Groupe obinutuzumab + chlorambucil (Obi + Clb)** : Les patients recevaient 6 cycles (28 jours/cycle) de traitement sauf si progression de la maladie ou toxicité inacceptable :
 - Le chlorambucil a été administré par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg, les jours 1 et 15 des cycles 1 à 6.
 - L'obinutuzumab a été administré par perfusion intraveineuse à la dose de 1 000 mg les jours 1, 8 et 15 du cycle 1, et le jour 1 des cycles 2 à 6²⁶.

Critère de jugements

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant (CRI), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression de la maladie (selon les critères iwCLL 2008²⁷) ou du décès du patient toutes causes confondues. L'analyse a été réalisée dans la population en intention de traiter (ITT).

Critère de jugement secondaire hiérarchisé

Les critères de jugements secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été :

1. La maladie résiduelle minimale (MRD) négative, définie comme la proportion de patients avec une MRD négative dans la moelle osseuse²⁸. L'évaluation avait lieu par séquençage haut débit (NGS) pendant ou avant l'instauration du nouveau traitement anticancéreux (y compris l'ibrutinib en monothérapie),
2. Taux de réponse complète (RC), évaluée par le CRI, définie comme la proportion de patients étant en réponse complète ou réponse complète avec une récupération incomplète de la moelle (mCRi), d'après les critères iwCLL 2008,
3. Taux de réponse globale (RG) évaluée par le CRI, correspondant à la proportion de patients ayant eu une réponse complète, une réponse complète avec récupération médullaire incomplète, une réponse partielle nodulaire (nPR : *Nodular partial response*), une réponse partielle (PR : *Partial response*) ou une réponse partielle avec lymphocytose (PRL : *Partial response with lymphocytosis*) comme meilleure réponse d'après les critères iwCLL 2008,

²⁶ Selon certains critères (respect du traitement tel que décrit ci-dessus, progression authentifiée par le comité de revue indépendant (CRI) et LLC active nécessitant traitement selon les critères de l'iwCLL) les patients des 2 groupes pouvaient recevoir 3 cycles additionnels d'ibrutinib en monothérapie par voie orale à 420 mg/jour (3 * 140 mg gélule).

²⁷ [iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](http://www.nccn.org/clinical_guidelines/pdf/1.2019-1-1.pdf)

²⁸ < 1 cellule maligne/ 10 000 leucocytes ou < 0,01 %

4. Survie globale (SG) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause,
5. Taux d'amélioration plaquettaire maintenue, défini comme la proportion de patients ayant une augmentation des plaquettes de ≥ 50 % par rapport à l'inclusion et qui se maintient durant au moins 56 jours sans transfusion sanguine ni facteurs de croissance,
6. Taux d'amélioration de l'hémoglobine maintenue, défini comme la proportion de patients ayant une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL par rapport à l'inclusion et qui se maintient durant au moins 56 jours sans transfusion sanguine ni EPO,
7. Délai jusqu'à la dégradation de la qualité de la qualité de vie mesurée par l'échelle FACIT-Fatigue (score total). L'aggravation est définie par une modification cliniquement significative.

L'analyse des critères secondaires était contrôlée par une procédure hiérarchique de « *gatekeeping* ». Si le test appliqué lors d'une étape donnée (à l'analyse finale ou intermédiaire) aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient plus de 65 ans ou alors entre 18 et 64 ans à conditions que le patient remplisse l'un des critères suivants : avoir un score CIRS-G > 6 (*Cumulative Illness Rating Scale Geriatric Score* (score d'évaluation des comorbidités)) ou une clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault < 70 mL/min. Avoir un diagnostic de LLC ou LLPC (lymphome lymphocytaire) selon les critères de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) 2008*. De plus, les patients ne devaient pas avoir d'antécédents de traitement de LLC ou LLPC, ne pas avoir la présence d'une (del)17p ou de mutation TP53 connue détectée à un seuil d'allèle variable > 10 %.

Un total de 211 patients a été randomisé avec 106 patients dans le groupe Ibru + Ven et 105 patients dans le groupe Obi + Clb. Tous les patients inclus dans l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance.

De manière générale, les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Une différence initiale entre les groupes est observable en termes de score CIRS-G > 6 (69,1 % dans le groupe Ibru + Ven et 58,1 % dans le groupe Obi + Clb). La proportion de patients ayant des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (del11q, IGHV non muté, ou mutation TP53) était similaire entre les groupes de traitement (59,4 % versus 57,1 %). A noter que les tests centraux ont identifié, après randomisation, 9 (4,3 %) patients avec une mutation TP53, 7 (6,6 %) dans le groupe Ibru + Ven contre 2 (1,9 %) dans le groupe Obi + Clb. Enfin, 51,7 % des patients totaux présentaient un IGHV non muté. Par ailleurs, les proportions de patients ayant des antécédents médicaux de BPCO et d'HTA étaient plus élevés dans le groupe Ibru + Ven (9,4 % et 70,8 %, respectivement) que dans le groupe Obi + Clb (2,9 % et 62,9 %), la proportion de patients avec une fibrillation auriculaire préexistante était plus élevée dans le groupe Ibru + Ven que dans le groupe Obi + Clb (11,3 % contre 5,7 %, respectivement).

De plus, 31 patients, 4 (3,6 %) dans le groupe Ibru + Ven et 27 (25,7 %) dans le groupe Obi + Clb, ont eu un traitement anti-cancéreux ultérieur. Dans le groupe Obi + Clb, 15 patients (14,3 %) ont eu un traitement à base d'ibrutinib en monothérapie, 11 patients (10,5 %) ont eu un traitement par un antinéoplasique tel qu'un cyclophosphamide, rituximab, méthotrexate, procarbazine, acalabrutinib. Dans le groupe Ibru + Ven, seul 1 patient (0,9 %) a eu un traitement à base d'ibrutinib en monothérapie.

Résultats sur le critère de jugement principal (survie sans progression évaluée par un CRI) – population ITT

A la date de l'analyse principale (26 février 2021), avec un suivi médian de 27,7 mois. La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe lbru + Ven versus 21 mois dans le groupe Obi + Clb (HR = 0,216 ; IC_{95%} [0,131 ; 0,357] ; p<0,0001).

Tableau 2 : résultats de l'étude GLOW sur la survie sans progression (critère de jugement principal) au 26 février 2021 (analyse principale), population ITT.

Population ITT	Groupe lbru + Ven (n = 106)	Groupe Obi + Clb (n = 105)
Médiane de suivi, mois (IC _{95%})	27,7 (27,5 – 27,8)	27,9 (27,5 – 28,6)
Nombre d'événements (progression ou décès) /nombre total de patients, n/N (%)	22/106 (20,8)	67/105 (63,8)
- Progression*	13 (12,3)	65 (61,9)
- Décès	9 (8,5)	2 (1,9)
HR stratifié (IC_{95%}), p (bilatéral)	0,22 (0,13 ; 0,36) p<0,0001	
Médiane de survie sans événement, mois (IC _{95%})	Non atteinte (31,2 – NE)	21,0 (16,6 – 24,7)
Taux de survie sans progression (Kaplan Meier), (IC _{95%})		
à 12 mois	0,89 (0,81 – 0,93)	0,91 (0,84 – 0,95)
à 24 mois	0,84 (0,76 - 0,90)	0,44 (0,34 - 0,54)
à 30 mois	0,76 (0,62 - 0,85)	0,30 (0,20 - 0,40)

* A noter que l'événement de SSP était une transformation en syndrome de Richter pour 5 patients : 3 (2,8 %) dans le groupe lbru + Ven et 2 (1,9 %) dans le groupe G+Clb

Des analyses en sous-groupes menées sur le critère de jugement principal ont été réalisées à titre exploratoire considérant l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests. A titre informatif, ces analyses en sous-groupes ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

Après un suivi de médian de 46 mois (gel de base du 19/09/2022), les résultats les plus actualisés ont suggéré un maintien de la survie sans progression du groupe lbru + Ven par rapport au groupe Obi + Clb. A noter que la médiane de survie sans progression n'était toujours pas atteinte dans le groupe lbru + Ven à cette date d'analyse.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha – population ITT

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous selon l'ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie au protocole. A la date de l'analyse principale les deux premiers critères secondaires hiérarchisés (maladie résiduelle minimale négative dans la moelle osseuse et le taux de réponse complète) ont montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Néanmoins, le taux de réponse globale évalué par un CRI étant alors non significatif, la séquence hiérarchique a donc été arrêtée et les résultats des critères de jugements hiérarchisés suivants sont considérés comme descriptifs.

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude GLOW

Critère de jugement secondaire	Groupe Ibru + Ven n = 106	Groupe Obi + Clb n = 105
Critère n°1 : Maladie résiduelle minimale (MRD) négative dans la moelle osseuse		
Proportion de patients avec une MRD négative en NGS dans la moelle osseuse, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)
[IC _{95%}]	[46,2 ; 65,1]	[13,2 ; 28,7]
RR [IC _{95%}] ; p	2,65 [1,75 ; 3,99] ; p<0,0001	
Critère n°2 : Taux de réponse complète (CR), évalué par le CRI		
Taux de réponse complète, n (%)	41 (38,7)	12 (11,4)
[IC _{95%}]	[29,4 ; 48,0]	[5,3 ; 17,5]
RR [IC _{95%}] ; p	3,43 [1,91 ; 6,15] ; p<0,0001	
Critère n°3 : Taux de réponse globale (ORR = PR + nPR + Cri + CR) évalué par le CRI		
Taux de réponse globale n (%)	92 (86,8)	89 (84,8)
[IC _{95%}]	[80,3 ; 93,2]	[77,9 ; 91,6]
RR [IC _{95%}] ; p	1,02 [0,92 ; 1,14] ; 0,6991 (NS)	

Comme la séquence hiérarchique s'est arrêtée au 3^{ème} critère (NS), les résultats notamment sur la survie globale sont exploratoires et décrits à titre informatif.

Lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 27,7 mois, 23 patients sont décédés : 11 décès (10,4 %) dans le groupe Ibru + Ven et 12 décès (11,4 %) dans le groupe Obi + Clb.

Après un suivi médian de 46 mois (analyse du 19 septembre 2022), le taux de réponse complète a été de 51,9 % dans le groupe Ibru + Ven contre 14,3 % dans le groupe Obi + Clb. Le taux de réponse globale a été de 92,5 % dans le groupe Ibru + Ven et de 87,6 % dans le groupe Obi + Clb. Enfin, 15 patients (14,2 %) et 30 patients (28,6 %) sont décédés, respectivement, dans les groupes Ibru + Ven et Obi + Clb. La médiane de survie n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GLOW à l'aide du score FACIT-Fatigue, considérée comme le 7^{ème} critère de jugement secondaire. Compte tenu de la rupture de la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaire, les résultats de qualité de vie sont purement exploratoires (sans contrôle du risque alpha). De plus, s'agissant d'une étude en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses.

3.2.2 Etude non comparative de phase II (CAPTIVATE)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 ayant évalué un traitement limité dans le temps (FD) avec l'association ibrutinib en association au vénétoclax (Ibru + Ven) chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome lymphocytaire de petite taille (LLPC) n'ayant jamais été traités, dans une cohorte évaluant la maladie résiduelle minimale MRD (cohorte MRD) et dans une cohorte de traitement FD (cohorte FD non comparative).

L'objectif de cette étude était dans un premier temps d'évaluer l'avantage d'arrêter l'ibrutinib suite à l'obtention d'une réponse MRD-négative confirmée grâce à l'association ibrutinib + vénétoclax (Ibru +

Ven) en termes de survie sans maladie (SSM) à 1 an, chez des patients traités par l'association ibrutinib + vénétoclax (Ibru + Ven) pour une LLC/LLPC non précédemment traitée. Dans un second temps d'évaluer la réponse complète (RC) obtenue par l'association ibrutinib + vénétoclax (Ibru + Ven) sur une durée fixe (cohorte FD).

La durée médiane de suivi de l'étude a été de 27,9 mois (0,8 - 33,2 mois).

Compte tenu de l'objectif de l'étude sur la cohorte MRD (étude évaluant le schémas thérapeutique), les résultats de cette cohorte ne seront pas présentés dans cet avis.

Traitements reçus

L'ensemble des patients de la cohorte FD recevaient :

- 3 cycles (cycle 1 à 3) de traitement par ibrutinib en monothérapie, administré par voie orale à 420 mg/jour (3 * 140 mg gélule),
- suivis par 12 cycles de traitement (cycles 4 à 15) par l'association ibrutinib + vénétoclax, voie orale. Avec une période d'augmentation progressive de la dose de vénétoclax sur 5 semaines (à partir 20 mg et jusqu'à atteindre 400 mg/j [dose maximale]).

Critère de jugements – cohorte FD

Critère de jugement principal

Taux de réponse complète (RC), évalué par l'investigateur, défini comme la proportion de patients étant en réponse complète ou réponse complète avec une récupération incomplète de la moelle (RCi), d'après les critères iwCLL 2008.

Critères de jugement secondaires

- Durée de la réponse,
- La maladie résiduelle minimale (MRD) négative, définie comme la proportion de patients avec une MRD négative en cytométrie de flux moelle osseuse ou sang périphérique,
- Taux de réponse globale (ORR) évaluée par l'investigateur, d'après les critères iwCLL 2008,
- Survie sans progression,
- Survie globale.

Population de l'étude

Un total de 323 patients a été inclus avec 159 dans la cohorte FD et 164 dans la cohorte MRD. Tous les patients inclus dans l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance (n = 323). Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Une délétion sur le chromosome 17p est présente 12,6 % dans la cohorte FD. Concernant la mutation TP53 elle est de respectivement 10,1 % dans la cohorte FD.

Résultats sur le critère de jugement principal – cohorte FD

A la date de l'analyse principale (12/11/2020), le taux de RC pour tous les patients de la cohorte FD était de 55,3 % (IC_{95%} [47,6 - 63,1]) et de 55,9 % (IC_{95%} [47,5 - 64,2]) pour les patients sans del 17p.

Avec un suivi médian de 27,9 mois lors de l'analyse principale, la médiane de la durée de RC n'a pas été atteinte pour tous les patients ou pour les patients sans délétion 17p. Avec un suivi prolongé (gel

de base du 04/08/2021), un résultat similaire a été observé pour la durée de RC (médiane non atteinte pour les deux populations).

Résultats sur les critères de jugement secondaires– cohorte FD

Lors de l'analyse principale, l'ORR selon l'investigateur était de 96,2 % pour tous les patients de la cohorte FD et de 95,6 % pour les sujets sans del 17p. Pour les patients avec del 17p/TP53 muté, l'ORR était de 96,3%. Aucun changement dans l'ORR selon l'investigateur n'a été observé après un suivi prolongé.

Les durées médianes de réponse selon l'investigateur pour la cohorte FD n'ont pas été atteintes pour tous les patients et pour les patients sans del 17p. Après un suivi prolongé, des résultats similaires en termes de DOR ont été observés pour tous les sujets et les sujets sans del 17p (médiane non atteinte pour les deux populations ; estimations à 30 mois de 88,6 % et 89,8 %) sur la base d'un suivi médian de 38,7 mois.

Lors de l'analyse principale, la médiane de la survie sans progression selon l'investigateur pour la cohorte FD n'a pas été atteinte pour tous les patients et pour les patients sans del 17p sur la base d'un suivi médian global de 27,9 mois.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude comparative de phase III (GLOW)

L'évaluation de la tolérance a été effectuée à chaque visite de l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose de traitement de l'étude, ou jusqu'au début du traitement anti-leucémique suivant.

A la date du 26 février 2021, la durée médiane de traitement a été de 13,8 mois (0,7 à 14,7 mois) dans le groupe lbru + Ven (106 patients) et de 5,1 mois (0,0 à 7,9 mois) dans le groupe Obi + Clb (105 patients).

Dans la LLC, les événements indésirables les plus fréquents (>20 %) dans le groupe lbru + Ven ont été la diarrhée (50,9 %), la neutropénie (34,0 %) et les nausées (26,4 %). Concernant le groupe Obi + Clb, les EI les plus fréquents ont été la neutropénie (53,3 %), la réaction liée à la perfusion (29,5 %), la thrombocytopénie (26,7 %) et les nausées (25,7 %).

Sur les 211 patients, il a été rapporté :

- Chez 75,5 % (groupe lbr + Ven) et 69,5 % (Obi + Clb) des patients au moins un EI de grades \geq 3. Les EI de grades \geq 3 les plus fréquents (\geq 5 % des patients) ont été :
 - Dans le groupe lbru + Ven, une neutropénie (28,3 %), une diarrhée (10,4 %), une diminution du nombre de neutrophiles (8,5 %), l'hypertension (7,5 %), une fibrillation auriculaire (6,6 %), une pneumonie (6,6 %), une hyponatrémie (5,7 %) et une thrombocytopénie (5,7 %),
 - Dans le groupe Obi + Clb, une neutropénie (44,8 %), une thrombocytopénie (20,0 %), la diminution du nombre de neutrophiles (6,7 %), une pneumonie (5,7 %) et un syndrome de lyse tumorale (5,7 %).

Événements indésirables graves (EIG)

Il est à noter que 46,2 % et 27,6 % des patients ont eu au moins un EI grave dont les plus fréquents (>2 %) ont été :

- Dans le groupe Ibru + Ven, une fibrillation auriculaire (6,6 %), une pneumonie (5,7 %), une anémie (2,8 %), une insuffisance cardiaque (2,8 %) et une diarrhée (2,8 %),
- Dans le groupe Obi + Clb, une pneumonie (5,7 %), une neutropénie fébrile (2,9 %), une réaction liée à la perfusion (2,9 %) et un syndrome de lyse tumorale (2,9 %).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement de l'étude de manière anticipée a été de 22,6 % (n=24) patients dans le groupe Ibru + Ven et 4,8 % (n=5) patients dans le groupe Obi + Clb). Les événements indésirables ont été répertoriés comme la principale raison de l'arrêt du traitement de l'étude chez 11 (10,4 %) patients du groupe Ibru + Ven et 2 (1,9 %) patients du groupe Obi + Clb. Les événements indésirables considérés comme la principale raison de l'arrêt du traitement ont été :

- dans le groupe Ibru + Ven : la diarrhée (3 patients (2,8 %)) et l'insuffisance cardiaque (2 patients (1,9 %)),
- dans le groupe Obi + Clb : l'anémie (1 patient (1,0 %)) et les blessures multiples (1 patient (1,0 %)).

Des arrêts de traitement pour cause de décès ont été signalés chez 4 patients (3,8 %), tous dans le groupe Ibru + Ven. Les autres raisons de l'arrêt du traitement comprenaient le refus du patient de poursuivre le traitement (4 patients (3,8 %) dans le groupe Ibru + Ven et 1 patient (1,0 %) dans le groupe Obi + Clb).

Décès

A la date du 28 avril 2021, 23 patients sont décédés :

- Dans le groupe Ibru + Ven, 11 décès (10,4 %) dont 7 (6,6 %) relatif à un EI, 3 (2,8 %) décès dont la cause n'était pas renseignée et enfin la progression de la maladie a été la cause d'un décès (0,9 %).
- Dans le groupe Obi + Clb, 12 décès (11,4 %), dont 2 (1,9 %) relatif à un événement indésirable et 10 (9,5 %) dont la cause n'était pas renseignée.

Parmi les 7 décès relatifs à un EI dans le groupe Ibru + Ven, 4 sont survenus au cours du traitement initial avec ibrutinib (J53, J74, J78 et J89). Les causes des 4 décès ont été : une insuffisance cardiaque associée à une dysfonction du nœud sinusal, une pneumonie, un néoplasme malin et un arrêt cardiaque. Les 3 décès restants sont survenus pendant la phase de traitement concomitant par ibrutinib et vénétoclax. Les causes des 3 décès ont été : 2 morts soudaines et 1 accident vasculaire cérébral ischémique. L'investigateur a considéré un décès comme lié à l'ibrutinib, ce décès était associé à 3 EI (arrêt cardiaque, pneumonie et dysfonction du nœud sinusal). Dans le groupe Obi + Clb, les 2 décès sont liés à une pneumonie et une cholestase.

Après un suivi médian de 46 mois (analyse du 19 septembre 2022), 45 patients (21,3 %) sont décédés dont 15 (14,2 %) dans le groupe Ibru + Ven contre 30 (28,6 %) dans le groupe Obi + Clb.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier observés à la date du 26 février 2021 au cours de l'étude GLOW sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Synthèse des EI d'intérêt particulier de l'étude comparative de phase III (GLOW)

El d'intérêt particulier	Groupe Ibru + Ven n = 106 n (%)	Groupe Obi + Cib n = 105 n (%)
Hémorragie	37 (34,9)	8 (7,6)
Épistaxis	12 (11,3)	3 (2,9)
Cytopénie	59 (55,7)	74 (70,5)
Septicémie	1 (0,9)	1 (1,0)
Arythmie cardiaque		
Fibrillation auriculaire	15 (14,2)	2 (1,9)
Grade 3 ou 4	7 (6,6)	0 (0,0)
EI grave	7 (6,6)	0 (0,0)
Arythmies cardiaques à l'exclusion de la fibrillation auriculaire	15 (14,2)	11 (10,5)
Palpitations	6 (5,7)	3 (2,9)
Insuffisance cardiaque	5 (4,7)	1 (1,0)
Grade 3 ou 4	3 (2,8)	1 (1,0)
Interruption de dose	1 (0,9)	1 (1,0)
Arrêt de traitement	2 (1,9)	0 (0,0)
Décès	1 (0,9)	0 (0,0)
Hypertension	15 (14,2)	5 (4,8)
Grade 3 ou 4	9 (8,5)	2 (1,9)
Troubles hépatobiliaires	7 (6,6)	4 (3,8)
Hépatotoxicité	0 (0,0)	1 (1,0)
Cholestase	0 (0,0)	1 (1,0)
Maladie pulmonaire interstitielle	2 (1,9)	0 (0,0)
Accident vasculaire cérébral ischémique	3 (2,8)	0 (0,0)
Diarrhée	54 (50,9)	13 (12,4)
Grade 3	11 (10,4)	1 (1,0)
Réduction de dose	7 (6,6)	6 (5,7)

3.3.2 Etude de phase II (CAPTIVATE)

A la date du 12/11/2020, dans la cohorte d'intérêt (cohorte FD) comprenant 159 patients exposés, l'incidence des événements indésirables, des événements indésirables de grade 3 ou plus, des événements indésirables graves et des événements indésirables d'issue fatale ont été respectivement de 99,4 %, 62,3 %, 22,6 % et 0,6 %.

Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 20 % des sujets) ont été la diarrhée (62,3 %), les nausées (42,8 %), la neutropénie (41,5 %), l'arthralgie (33,3 %), les spasmes musculaires (29,6 %), les céphalées (25,2 %), la fatigue (24,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (23,3 %), la tendance accrue aux ecchymoses et les vomissements (22,0 %).

Les événements indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents (≥ 2 % des sujets) ont été la neutropénie (32,7 %), l'hypertension (5,7 %), la diminution du nombre de neutrophiles (5,0 %), la diarrhée, l'hyponatrémie (3,1 % chacun) et la cellulite (2,5 %).

Un patient est décédé subitement au cours du premier mois de l'étude, durant la période d'introduction de l'ibrutinib (3 cycles).

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

Le résumé des risques du PGR de IMBRUVICA (ibrutinib) (version 19.4) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 5 : Résumé des risques important associés à l'ibrutinib et des informations manquantes

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Hémorragie, – Hépatotoxicité (y compris insuffisance hépatique), – Fibrillation auriculaire, – Tachyarythmie ventriculaire, – Hypertension artérielle, – Accident vasculaire cérébral ischémique, – Insuffisance cardiaque.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> – Leucoencéphalopathie multifocale progressive, – Infections (y compris la réactivation virale), – Arythmie cardiaque (sauf fibrillation auriculaire et tachyarythmie ventriculaire), – Autres tumeurs malignes (à l'exception du cancer de la peau sans mélanome).
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Utilisation chez les patients atteints de maladies cardiaques graves.

3.3.4 Données issues du PSUR

Le laboratoire a déposé les derniers PSUR d'ibrutinib couvrant la période du 13 Novembre 2019 au 12 Novembre 2021.

Un total de 5 947 patients ont reçu de l'ibrutinib dans le cadre du programme d'étude clinique. De ce nombre, 1 969 patients ont été exposés à l'ibrutinib dans le cadre d'essais de monothérapie, 3 488 patients ont été exposés à l'ibrutinib dans le cadre d'essais d'association thérapeutique et 490 volontaires sains ont été exposés à l'ibrutinib dans le cadre d'essais contrôlés de monothérapie et d'essais de pharmacocinétique et de tolérance. Sur la base de 52 487 665 727 milligrammes distribués dans le monde depuis le lancement jusqu'au 31 octobre 2021, l'exposition estimée à l'ibrutinib est de 338 101 années-personnes.

Des mesures importantes ont été prises pour des raisons de sécurité au cours de la période couverte par ce rapport. Il s'agit principalement de notifications de nouveaux problèmes de sécurité importants (insuffisance cardiaque, événements hépatiques, hémorragie oculaire et événements cardiaques fatals, y compris la mort subite). Un nouveau problème de sécurité concernant l'arrêt cardiaque subite observée avec l'ibrutinib chez des patients recevant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans l'étude FLAIR/CLL10 initiée par les investigateurs a été identifié et notifié aux autorités sanitaires

Il est à noter que le rapport met en évidence que l'utilisation de l'ibrutinib est associée à la survenue d'événements cardiaques mortels, bien que la majorité des patients ayant subi de tels événements présentaient des comorbidités cardiaques préexistantes au départ.

3.3.5 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données *poolées* provenant de 1 981 patients traités par IMBRUVICA dans quatre études cliniques de phase 2 et huit 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, excepté pour les études avec IMBRUVICA en association avec le vénétoclax, dans lesquelles les patients ont reçu un traitement de durée fixe (études CLL3011 et PCYC-1142-CA).

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

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

- Événements hémorragiques,
- Leucostase,
- Rupture splénique,
- Infections
- Évènements hépatiques,
- Cytopénies,
- Pneumopathie interstitielle diffuse (PID),
- Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque,
- Accidents vasculaires cérébraux,
- Syndrome de lyse tumorale,
- Cancer cutané non mélanomateux,
- Hypertension,
- Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

L'association IMBRUVICA (ibrutinib) + VENCLYXTO (vénétoclax) est la seule option thérapeutique *per os* et à durée fixe. Cette association serait susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin dans la stratégie thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique en 1^{ère} ligne de traitement.

3.6 Programme d'études

Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication 1		
ERADIC	Etude investigateur de phase 2, randomisée comparant FCR à I+V (15 ou 27 mois selon la MRD) chez les patients avec une LLC de risque intermédiaire	Résultats attendus en 2023
Indication 2		
CLL17	Etude investigateur de phase 3, randomisée, prospective en ouvert, comparant Ibrutinib monothérapie versus vénétoclax + obinutuzumab en durée fixe versus vénétoclax + ibrutinib en durée fixe chez les patients en 1 ^{ère} ligne de LLC	Résultats attendus en 2024

4. Discussion

Au total, IMBRUVICA (ibrutinib) en association au VENCLYXTO (vénétoclax) a démontré sa supériorité par rapport à GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert (étude GLOW) menée chez 211 patients âgés (>65ans) ou ayant des comorbidités et atteints d'une LLC non précédemment traités :

- sur le critère de jugement primaire de l'étude (survie sans progression évaluée par un CRI), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe Ibru+Ven versus 21 mois dans le groupe Obi+Clb (HR = 0,216 (IC_{95%} : [0,131 ; 0,357]) ; p<0,0001) ;
- sur les deux premiers critères secondaires hiérarchisés : la maladie résiduelle minimale négative dans la moelle osseuse (RR = 2,65 (IC_{95%} [1,75 ; 3,99] ; p<0,0001) et le second critère relatif au taux de réponse complète (RR = 3,43 (IC_{95%} [1,91 ; 6,15]) ; p<0,0001) ;

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude GLOW a été réalisée en ouvert ce qui peut induire un biais de suivi en particulier pour des critères subjectifs. A noter toutefois que le critère de survie sans progression a été évalué par un comité de revue indépendant ;
- l'inclusion de 4,3 % de patients porteurs de la mutation TP53 (détectée à un seuil d'allèle variable < 10 %), facteur actuellement connu de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie,
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie suite au caractère ouvert de l'étude et du caractère exploratoire de cette analyse ;
- le choix du comparateur Obi + Clb dans cette étude n'est pas le plus pertinent dans la mesure où une comparaison versus ibrutinib (AMM centralisée obtenue en 2016) dont la place est bien établie au moment de l'inclusion des patients dans l'étude GLOW, était attendue ;
- l'absence de comparaison directe et l'absence de résultat significatif des analyses de comparaison indirecte ne permettent pas de conclure sur l'apport de vénétoclax dans le traitement en association à l'ibrutinib par rapport à l'ibrutinib en monothérapie. L'intérêt clinique de l'association par rapport à la monothérapie n'est donc pas étayé. De plus cette association pourrait être associée à une toxicité plus marquée, notamment infectieuse, par rapport à la monothérapie compte tenu de l'ajout du vénétoclax. Cependant, la durée de traitement recommandée est de 15 cycles de 28 jours, l'instauration de cette association ibrutinib + vénétoclax pourrait diminuer la durée d'exposition du patient à l'ibrutinib par rapport au traitement en

monothérapie. Pour rappel, l'ibrutinib est associé à un profil de tolérance marqué par une toxicité cardiovasculaire (notamment HTA et fibrillation auriculaire) et hémorragique avec un risque cumulatif associé à son administration au long court²⁹ ;

- l'absence de résultat significatif des analyses de comparaison indirecte ne permettant pas de déterminer la place de l'association ibrutinib + vénétoclax dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres alternatives disponibles (ibrutinib en monothérapie, l'association vénétoclax avec obinutuzumab et l'acalabrutinib associé ou non à l'obinutuzumab) ;
- la survenue de quatre décès précoces dans le groupe ibrutinib en association au vénétoclax, lors de la période de traitement initial par ibrutinib dont 2 étaient associés à des événements cardiovasculaires³⁰ ;
- bien que l'étude CAPTIVE (cohorte FD) ait inclus des patients mutés TP53 (10,1 %) ou possédant une délétion 17p (12,6 %), compte tenu du *design* de l'étude clinique non comparative, aucune conclusion formelle ne peut être tirée dans ce contexte.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax sur la morbidité par rapport au protocole d'immunochimiothérapie chlorambucil en association à l'obinutuzumab chez les patients atteints de LLC en 1^{ère} ligne de traitement ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine. L'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard des données disponibles de l'étude GLOW ayant démontré la supériorité de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) associée au vénétoclax par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b) en termes de survie sans progression, d'obtention d'une maladie résiduelle minimale et de taux de réponse complète, **IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.**

Les données actuelles ne permettent pas de positionner IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax par rapport aux alternatives thérapeutiques telles que IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'obinutuzumab et CALQUENCE (acalabrutinib) en association ou non à l'obinutuzumab, en l'absence de donnée comparative.

Chez les patients atteints de LLC non précédemment traités présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine, la place de l'association IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax n'est pas établie, faute de données.

²⁹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de IMBRUVICA du 3 février 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18924_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT18924.pdf

³⁰ Un patient décédé au 74^{ème} jour atteint d'une pneumonie associée à une insuffisance cardiaque et une dysfonction du nœud sinusal, et un second patient ayant eu un arrêt cardiaque après 89 jours.

La Commission rappelle que conformément au RCP, « une évaluation clinique appropriée des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque doit être effectuée avant l'instauration d'IMBRUVICA. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement afin de déceler les signes de détérioration clinique de la fonction cardiaque, et de bénéficier d'une prise en charge clinique. Envisager une évaluation plus approfondie (par ex. : ECG, échocardiogramme), selon ce qui est indiqué, pour les patients pour lesquels des préoccupations cardiovasculaires existent » (voir rubrique 4.2 du RCP).

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), dans le cadre du périmètre de remboursement « en association au vénétoclax, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose. », les comparateurs cliniquement pertinents sont limités aux :

- associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie (protocole G-C1b (GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil) et MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)^{*31}),
- thérapies ciblées (IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ; CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab) ; VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab)).

4.3 Service Médical Rendu

- ➔ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) dans le cadre de son association au vénétoclax est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients atteints de leucémie LLC non précédemment traitée ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique « 2.2 **Prise en charge actuelle** »).
- ➔ IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, est une option de traitement supplémentaire de 1^{ère} ligne de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité compte tenu des résultats de l'étude de phase III (GLOW), randomisée, contrôlée et menée en ouvert qui ont démontré la supériorité de l'association ibrutinib en association au vénétoclax par rapport au chlorambucil +

³¹ La spécialité LEVACT (bendamustine) n'est plus commercialisée, seuls les génériques sont désormais commercialisés. L'utilisation de la bendamustine en association est hors-AMM.

obinutuzumab en termes de survie sans progression, de maladie résiduelle minimale (MRD) négative dans la moelle osseuse et de taux de réponse complète mais compte tenu :

- de l'absence d'impact démontré en survie globale ou en qualité de vie ;
 - de la pertinence discutable du comparateur utilisé et de l'absence de comparaison par rapport aux autres comparateurs cliniquement pertinents ;
 - du profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) associé à un surcroît de toxicité cardiovasculaire avec deux décès précoces dans l'étude.
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie, bien que l'administration de l'association de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) à durée fixe (15 cycles) avec VENCLYXTO (vénétoclax) par voie orale puisse représenter un avantage par rapport à une monothérapie par ibrutinib au long cours,

IMBRUVICA (ibrutinib), en association au vénétoclax 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 à VENCLYXTO (vénétoclax) est :

- **important en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.**
- **insuffisant en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.**

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 en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine et aux posologies de l'AMM.**
- **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 en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.**

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'IMBRUVICA (ibrutinib) associé au vénétoclax par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab (O-C1b), mise en évidence dans l'étude GLOW avec un suivi médian de 27,7 mois chez 211 patients âgés (> 65 ans) ou ayant des comorbidités atteints de LLC, non précédemment traités, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0,216 ; IC_{95%} [0,131 ; 0,357] ; p<0,0001), ainsi que sur l'obtention

- d'une maladie résiduelle minimale dans la moelle osseuse et le taux de réponse globale (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ;
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère de jugement qui restera exploratoire du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont ;
 - du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
 - du profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) marqué par une toxicité cardiovasculaire (hypertension artérielle, fibrillation auriculaire et hémorragie) ;
 - de l'absence de comparaison directe et de l'absence de démonstration de différence d'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale des analyses de comparaison indirecte versus ibrutinib en monothérapie. L'intérêt clinique de l'association par rapport à la monothérapie n'est donc pas étayé. De plus, cette association pourrait être associée à une toxicité plus marquée, notamment infectieuse, par rapport à la monothérapie compte tenu de l'ajout du vénétoclax ;
 - de l'absence de comparaison directe et l'absence de démonstration de différence d'efficacité en termes de survie sans progression et de survie globale des analyses de comparaison indirecte versus l'association vénétoclax avec obinutuzumab et l'acalabrutinib associé ou non avec obinutuzumab ;

la Commission considère que IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, au même titre que vénétoclax en association à l'obinutuzumab, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil dans la stratégie thérapeutique actuelle de 1^{ère} ligne de traitement de la LLC chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

4.5 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib), en association au vénétoclax, est représentée par les patients n'ayant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

En 2018, la prévalence de la LLC en France à 5 ans a été estimée à 11 000 cas (43 pour 100 000) et 23 000 cas à 15 ans (88 pour 100 000)³². L'incidence était estimée à 4 674 nouveaux cas annuels⁹.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40 % des cas, soit 1 870 patients par an³³. Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion 17p et/ou une mutation TP53, soit entre 93 et 187 patients. Parmi les patients ne présentant pas ces anomalies génétiques, environ la moitié est considérée inéligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose³⁴, soit environ 860 patients. Il s'agit probablement d'une sous-estimation compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine.

³² Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018 Oct;56:97-105

³³ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J of Haematol* 2008; 81:253-8.

³⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 27/02/2019

Ainsi, la population cible de d'IMBRUVICA (ibrutinib) en association au vénétoclax, en 1^{ère} ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine et en cas d'absence de délétion 17p et/ou de mutation TP53 peut être estimée à environ 860 patients par an (avec une sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine).

4.6 Demandes de données

Sans objet.

4.7 Autres recommandations de la Commission

Conditionnements

Concernant IMBRUVICA (ibrutinib), Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Concernant VENCLXYTO (vénétoclax), la Commission rappelle que dans la mesure où l'objectif est d'atteindre une dose de 400 mg/jour, le conditionnement en boîte de 112 ne permet pas une délivrance pour 30 jours de traitements. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement pour les traitements d'un mois.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Pour rappel, concernant VENCLXYTO (vénétoclax), la Commission recommande une évaluation systématique du risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale (masse tumorale au mieux appréciée par scanner, lymphocytose, estimation de la filtration glomérulaire) avant le début du traitement. Des mesures préventives telles que l'utilisation d'hypo-uricémiants, une hyperhydratation (orale ou intraveineuse) et une surveillance biologique des patients pendant les premiers jours de traitement doivent être mise en place de façon systématique. La pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas en fonction de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale.