

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ibrutinib

**IMBRUVICA 140 mg,
280 mg, 420 mg et 560 mg,**

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 18 février 2026

- Leucémie lymphoïde chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au maintien du remboursement dans « IMBRUVICA en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ou de mutation TP53. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – L'évolution de la stratégie thérapeutique de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, qui ne repose plus sur le critère désormais obsolète d'éligibilité à un traitement à base de fludarabine ayant servi à définir la population de l'étude E1912. – Le fait qu'à ce stade de la maladie, ni l'association ibrutinib + rituximab, ni le protocole FCR ne soient recommandés²⁰ ni utilisés en pratique clinique en première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (avis d'experts), au profit d'autres alternatives thérapeutiques disponibles et prises en charge. – Les limites majeures de transposabilité des résultats de l'étude E1912 au contexte actuel de prise en charge thérapeutique. – Le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab, marqué par une toxicité cumulative à long terme, notamment cardiovasculaire et hémorragique, dans un contexte d'exposition prolongée à l'ibrutinib. Au regard de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponible.
Intérêt de santé publique (ISP)	Sans objet.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 février 2021)	12
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	13
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 03 février 2021)	16
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	16
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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 – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence (CT)
Précisions	Dans son avis initial d'inscription du 03 février 2021 ¹ , la CT avait souhaité réévaluer cette spécialité 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.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. » Périmètre de l'indication concernée par la demande de réévaluation : « IMBRUVICA en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ou de mutation TP53. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	ibrutinib (L01EL01) IMBRUVICA 140 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidose(s) de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 824 8 2) IMBRUVICA 280 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidose(s) de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 825 0 5) IMBRUVICA 420 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidose(s) de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 561 6 2) IMBRUVICA 560 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium unidose(s) de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 561 7 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Janssen-Cilag (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 21 octobre 2014 Extension d'indication du 28 août 2020 : « 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. » Pour les autres dates de rectificatifs concernant cette spécialité, se référer au site de la Commission européenne². L'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 23.3).
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH)

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 03 février 2021 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18924_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT18924.pdf

² EMA. Disponible en ligne : [Imbruvica; INN-ibrutinib](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ibrutinib/ibrutinib.htm)

	• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang • Renouvellement de la prescription limitée à certains professionnels de santé : spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« La posologie recommandée pour le traitement de la LLC [...], soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg une fois par jour [...]. Le traitement par IMBRUVICA doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. [...] <i>Adaptation posologique</i> 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 en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4. La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2, d'arythmies cardiaques de grade 3, d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3, d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), réinstaurer le traitement par IMBRUVICA en suivant les doses recommandées [...]. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : IMBRUVICA (ibrutinib) est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM, et en Belgique dans un périmètre restreint, superposable à celui concerné par la présente réévaluation. – Pour les Etats-Unis : IMBRUVICA (ibrutinib) est pris en charge dans l'indication de l'AMM.
Autres indications de l'AMM	IMBRUVICA (ibrutinib) est également indiqué en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, et dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire et dans la macroglobulinémie de Waldenström (également connue sous le nom de lymphome lymphoplasmocytaire) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué IMBRUVICA (ibrutinib) dans l'indication suivante : « IMBRUVICA en association au rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traités. » et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole FCR (fludarabine + cyclophosphamide + rituximab) dans un périmètre restreint concerné par la présente réévaluation : « 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. », avec un SMR insuffisant dans le reste de l'indication : « 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. » (avis du 03 février 2021¹).

Pour rappel, la CT a également évalué IMBRUVICA (ibrutinib) **en monothérapie** 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 2015³, la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau III (modérée) dans la stratégie de prise en charge chez ces patients.

Par ailleurs, dans ses avis du 8 février 2017⁴ et du 20 mars 2020⁵, la CT a octroyé à IMBRUVICA (ibrutinib) **en monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités un 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.

Dans son avis du 20 mars 2020⁶, 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.

La CT a également évalué IMBRUVICA (ibrutinib) **en association au vénétoclax**, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités et lui a octroyé dans son avis du 22 mars 2023⁷ un SMR :

- important chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ;
- insuffisant 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 ;

et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil dans la stratégie thérapeutique actuelle de 1ère 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.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 juin 2015 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 8 février 2017 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15633_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisPostAud_CT15633.pdf

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18143_IMBRUVICA_PIC_REEV_AvisDef_CT18143.pdf

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2020 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18212_IMBRUVICA_LLC_en_association_PIC_EI_AvisDef_CT18212.pdf

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 mars 2023 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20097_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT20097.pdf

	Pour rappel, la forme gélule a fait l'objet d'un arrêt de remboursement à la suite d'un arrêt de commercialisation (avis du 23 mars 2022 ⁸).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 4 février 2026. • Date d'adoption : 18 février 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'association ELLyE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La leucémie lymphoïde chronique 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 retrouvant une hyperlymphocytose.

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

Le retentissement et l'évolution clinique sont hétérogènes. Certains patients peuvent ne pas nécessiter de traitement pendant plusieurs années et relever d'une surveillance du fait d'une maladie stable, tandis que d'autres vont évoluer vers des formes plus actives, avec l'apparition de cytopénies ou d'adénopathies nécessitant la mise en place d'un traitement systémique.

Cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les complications infectieuses. Dans de rares cas, la LLC peut se compliquer en syndrome de Richter, qui correspond à une transformation en lymphome de haut grade de malignité.

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 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)^{9,10}.

La présence d'une délétion 17p (del17p) et/ou d'une mutation TP53 et l'absence de mutation des gènes IGHV (le statut IGHV non muté concerne environ 60 % des patients ayant une LLC¹¹) sont associées à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 23 mars 2022 relatif à la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19735_IMBRUVICA_PIS_RAD_AvisDef_CT19735.pdf

⁹ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016

¹⁰ 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

¹¹ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. Version 2.2021

durée aux traitements par immunochimiothérapie^{12,13}. Chez les patients porteurs d'une délétion 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 %¹⁴. Il est actuellement recommandé une recherche systématique des délétions/mutations 17p, TP53 et du statut mutationnel IGHV avant mise sous traitement^{15,16,17,18}.

La qualité de vie des patients atteints de LLC peut être altérée, en particulier par une fatigue persistante perturbant leurs activités quotidiennes. A cela peut s'ajouter un impact psychologique important, marqué par la nervosité, l'anxiété, la peur de la progression de la maladie ou de la rechute. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)¹⁹, 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. 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).

2.2 Prise en charge actuelle

Un bilan génétique pré-thérapeutique est une étape essentielle à la prise en charge de cette pathologie, tant pour orienter les choix thérapeutiques que pour la valeur pronostique de certaines mutations¹⁸.

Par exemple, les anomalies TP53 sont prédictives d'une résistance à la chimiothérapie, et leur acquisition augmente avec l'évolution de la maladie. La del17p, recherchée systématiquement, est également de mauvais pronostic. La mutation somatique sur la chaîne lourde des immunoglobulines (IGHV) est plutôt de bon pronostic, et est un marqueur prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie.

Selon les recommandations du groupe français FILO 2025²⁰, de l'ESMO 2024²¹, ou américaines du NCCN 2025²², 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).

¹² Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16

¹³ 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

¹⁴ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

¹⁸ Baran-Marszak F. Bilan pré thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique : quel bilan génétique et pourquoi ? Hématologie Vol 26, supp3. Septembre 2020

¹⁹ Le Guyader-Peyrou S. 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 Volume 2 - Hémopathies malignes. Juillet 2019

²⁰ Bussot L. et al. Recommandations FILO-LYSA 2025 – Algorithmes de prise en charge des patients atteints de LLC. Disponible sur : https://www.filo-leucemie.org/upload/files/LLC-Recommandations_FILO_2025_V2.pdf

²¹ B. Eichhorst et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Ann Oncol. 2024 Jul;35(9):762-76

²² National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma 2025

En pratique, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Binet A, Rai 0) doivent être surveillés sans traitement jusqu'à apparition de signes de progression ou de symptômes liés à la maladie. En cas de retentissement pathologique ou de complications de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les patients nécessitant un traitement de 1^{ère} ligne, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres incluant : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del17p et/ou de la mutation TP53, ainsi que du statut mutationnel IGHV) :

En présence d'une anomalie de TP53 et/ou d'un caryotype hypercomplexe^a :

- Les inhibiteurs covalents de BTK en continu sont actuellement le traitement de référence : IMBRUVICA (ibrutinib), CALQUENCE (acalabrutinib) ou BRUKINSA (zanubrutinib) ;
- L'association VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN) est une option thérapeutique si les iBTK sont contre-indiqués.

En l'absence d'anomalie de TP53 et de caryotype hypercomplexe^a :

- Chez les patients ayant un statut IGHV muté : l'association VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) est le traitement de référence. Si cette association n'est pas préférentiellement indiquée (antécédents infectieux sévères, patient très âgé et comorbide), le choix se porte sur l'association IMBRUVICA (ibrutinib) à durée fixe + VENCLYXTO (vénétoclax) en l'absence de comorbidités cardio-vasculaires, ou sur un inhibiteur de BTK en monothérapie en continu.
- En cas de statut IGHV non-muté : ce sont les thérapies ciblées qui sont préférentiellement indiquée : VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) ou l'association IMBRUVICA (ibrutinib) à durée fixe + VENCLYXTO (vénétoclax) ou un iBTK en monothérapie en continu.

^a défini par la présence d'au moins cinq anomalies chromosomiques.

Il convient de souligner que la stratégie thérapeutique de la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en première ligne a significativement évolué au cours des dernières années. Plusieurs essais randomisés de phase III ont démontré la supériorité de stratégies sans chimiothérapie par rapport aux immunochimiothérapies de référence, notamment le protocole FCR :

- ➔ L'essai E1912 a démontré la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au FCR. Par ailleurs, l'ibrutinib en monothérapie a également démontré sa supériorité à des schémas d'immunochimiothérapie de référence en première ligne, notamment au chlorambucil (Clb) dans l'étude RESONATE 2 et à la bendamustine + rituximab (BR) dans l'étude ALLIANCE.
- ➔ Les inhibiteurs de BTK de deuxième génération ont également été comparés favorablement à des schémas d'immunochimiothérapie en première ligne, notamment l'acalabrutinib versus chlorambucil + obinutuzumab (O-Clb) dans l'essai ELEVATE-TN et le zanubrutinib versus BR dans l'essai SEQUOIA.
- ➔ L'association obinutuzumab + vénétoclax a également démontré sa supériorité par rapport à des immunochimiothérapies de type O-Clb dans l'essai CLL14 ou de type FCR ou BR dans l'essai CLL13.
- ➔ Enfin, l'association ibrutinib + vénétoclax a démontré une supériorité par rapport à une immunochimiothérapie à base de O-Clb dans l'essai GLOW, et a également été comparée favorablement au FCR dans les essais FLAIR et ERADIC (phase II), bien que dans ces deux études la durée de traitement ait été conditionnée par l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (hors AMM).

L'ensemble de ces données a conduit à considérer que les traitements sans chimiothérapie actuellement disponibles et remboursés sont supérieurs à l'immunochimiothérapie, et que le protocole FCR

ne doit plus figurer dans les algorithmes thérapeutiques de première ligne de la LLC. Par conséquent, la notion d'éligibilité à la fludarabine n'est plus un critère de choix thérapeutique en première ligne²⁰.

Ainsi, l'association ibrutinib + rituximab n'est plus recommandée ni utilisée en première ligne de la LLC²⁰ (avis d'experts). Par ailleurs, il a été démontré dans une étude menée chez des patients âgés (médiane d'âge : 71 ans) ayant une LLC non précédemment traitée, que l'association ibrutinib + rituximab n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport à la monothérapie²³.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

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	ASMR III 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	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.
Chimiothérapie				
CHLORAMINO- PHENE (chlorambucil) Techni-Pharma	Leucémie lymphoïde chronique	27/02/2019 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle de prise en charge en première intention de la leucémie lymphoïde chronique dans une population restreinte constituée de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine.
Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B				
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	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.	20/03/2020 (réévaluation)	Important	ASMR IV versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, en l'absence d'anomalies génétiques (délétion 17p et mutation TP53) .

²³ Woyach Jennifer A. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018; 379:2517-2528

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.	22/03/2023 (réévaluation)	Important	ASMR IV par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC non précédemment traités [...] ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	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.	22/03/2023 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil dans la stratégie thérapeutique actuelle de 1ère 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.
BRUKINSA (zanubrutinib) Beone medicines ireland limited	En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).	06/09/2023 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport au protocole rituximab-bendamustine chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Inhibiteur du 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 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab chez les patients atteints d'une LLC non précédemment traités [...] ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.
-------------------------------------	--	-----------------------------	-----------	---

IMBRUVICA (ibrutinib) en association à l'obinutuzumab a obtenu un service médical rendu insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre d'évaluation (avis CT du 20 mars 2020⁶).

➔ Traitements non-médicamenteux

Compte tenu de la médiane d'âge avancée au diagnostic, et de la toxicité de la procédure, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne constitue pas un standard de traitement.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités, le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab dans la leucémie lymphoïde chronique chez des patients non préalablement traités avait initialement reposé sur l'étude E1912, une étude académique sponsorisée par le National Cancer Institute et réalisée par le groupe coopérateur ECOG-ACRIN, de phase III, conduite en ouvert, randomisée selon un ratio d'allocation 2:1, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association ibrutinib + rituximab (Ibr+R) versus l'immunochimiothérapie fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR), réalisée chez 529 patients adultes (âge ≤ 70 ans) atteints d'une LLC ou d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL) non prétraités, et ne présentant pas de délétion 17p.

L'objectif principal de cette étude a été de démontrer la supériorité de l'association ibrutinib + rituximab par rapport à l'immunochimiothérapie fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (protocole FCR). Les principaux résultats de cette étude déjà examinés sont rappelés ci-après (avis de la CT du 03 février 2021¹).

La CT avait souhaité réévaluer cette spécialité 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. Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation sont les données actualisées de survie sans progression (SSP), de survie globale (SG) et de tolérance. Ces données sont issues de la dernière analyse intermédiaire disponible de l'étude E1912, avec un suivi médian de 95,6 mois (cut-off du 30/08/2023).

Le laboratoire a également fourni des études issues d'une revue systématique de la littérature visant à identifier les publications comparant l'association ibrutinib et rituximab à l'association fludarabine, cyclophosphamide et rituximab en 1ère ligne de traitement de la LLC entre 2021 et 2025.

La recherche bibliographique a été réalisée sur PubMed, selon l'équation suivante : (((ibrutinib) AND (rituximab)) AND (Chronic lymphocytic leukemia)) AND (("2021"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 03 février 2021)

Les données présentées lors de l'évaluation initiale correspondaient à celles de l'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 36,6 mois (cut-off du 17/07/2018). Un total de 529 patients a été randomisé : 354 patients dans le bras Ibr+R et 175 dans le bras comparateur FCR. 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 inclus avaient un diagnostic de LLC. A l'inclusion, les patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 (63,8 %), 1 (33,6 %) ou 2 (2,5 %). Plus de la moitié des patients (59,2 %) avait une maladie à haut risque, définie par la présence d'une mutation TP53 (5,9 %), d'une délétion 11q (22,1 %), ou d'un statut IGHV non-muté (53,1 %). Il est à noter que les patients présentant une mutation TP53 ou un statut IGHV 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.

Lors de l'analyse principale, une proportion notable de patients du bras FCR étaient sortis de l'étude (4,0 % des patients du bras lbr+R et 24,6 % des patients du bras FCR, principalement pour retrait de consentement).

Concernant le critère de jugement principal, qui a été la survie sans progression évaluée par l'investigateur en population ITT, un total de 41 (11,6 %) événements de progression ou de décès ont été rapportés dans le bras lbr+R et de 44 (25,1 %) événements dans le bras FCR. Il a été démontré une différence statistiquement significative en faveur du bras lbr+R (HR = 0,34 ; IC_{95%} [0,222 ; 0,522], $p < 0,0001$) et la médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Il est à noter que les résultats des analyses exploratoires en sous-groupe de la SSP suggéraient un bénéfice de l'association ibrutinib + rituximab par rapport au protocole FCR uniquement chez les patients ayant un statut IGHV non-muté.

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

- survie globale (population ITT) : un total de 4 (1,1 %) décès dans le bras lbr+R et de 10 (5,7 %) décès dans le bras FCR ont été rapportés. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux bras ; une différence statistiquement significative a été démontrée en faveur du bras lbr+R (HR = 0,17 ; IC_{95%} [0,053 ; 0,541], $p = 0,0007$) ;
- survie sans progression au sein de la population à haut risque (59,2 %) : un total de 24 (10,4 %) événements de progression ou de décès dans le bras lbr+R et de 26 (31,1 %) événements dans le bras FCR ont été rapportés. La médiane de SSP dans la population à haut risque n'a été atteinte dans aucun des deux bras ; une différence statistiquement significative a été démontrée en faveur du bras lbr+R (HR = 0,231 ; IC_{95%} [0,132 ; 0,404], $p < 0,0001$) ;
- 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 bras de traitement.

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

Il est à noter qu'une réponse rarement profonde dans le lbr+R avec une maladie résiduelle (MRD) négative chez seulement 8,3 % des patients du bras lbr+R versus 59,2 % des patients du bras FCR (analyse exploratoire).

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Actualisation des données d'efficacité de l'étude E1912

Le laboratoire a déposé des données actualisées de l'étude E1912, après un suivi médian de 95,6 mois (cut-off du 30/08/2023). Un total de 156 patients parmi les 529 patients randomisés (29,5 %) étaient encore dans l'étude, tous traités dans le bras lbr+R.

Les durées médianes de suivi étaient respectivement de 96,9 mois pour le bras lbr+R et 90,4 mois pour le bras FCR (population ITT) et la durée médiane d'exposition au traitement a été de 86,4 mois dans le bras lbr+R et de 4,7 mois dans le bras FCR.

Parmi les patients randomisés dans le bras lbr+R (N = 354), 195 patients (55,1 %) avaient arrêté prématurément le traitement de l'étude versus 53 patients (30,3 %) dans le bras FCR (N = 175) ; 2 patients (0,6 %) n'avaient jamais reçu le traitement de l'étude dans le bras lbr+R, versus 17 patients (9,7%) dans le bras FCR ; et 1 patient (0,3 %) avait terminé l'étude dans le bras lbr+R, versus 105 (60,0 %) dans le bras FCR. Les principales raisons d'arrêt prématuré du traitement dans le bras lbr+R

étaient les événements indésirables / effets secondaires / complications chez 82 patients (23,2 %), versus 35 patients (20,0 %) dans le bras FCR ; la progression / rechute de la maladie chez 42 patients (11,9 %) dans le bras lbr+R, versus 3 patients (1,7 %) dans le bras FCR ; l'arrêt du traitement en raison d'une autre pathologie chez 20 patients (5,6 %) dans le bras lbr+R, versus 2 patients (1,1 %) dans le bras FCR ; le retrait du consentement / refus après le début du traitement chez 17 patients (4,8 %) dans le bras lbr+R, versus 9 patients (5,1 %) dans le bras FCR ; et le décès au cours de l'étude chez 12 patients (3,4 %) dans le bras lbr+R, versus 1 patient (0,6 %) dans le bras FCR.

Les principales raisons de l'arrêt de l'étude étaient le décès chez 38 patients (10,7%) dans le bras lbr+R, versus 23 patients (13,1 %) dans le bras FCR ; le retrait du consentement chez 27 patients (7,6%) dans le bras lbr+R, versus 44 patients (25,1 %) dans le bras FCR ; et la perte de suivi chez 2 patients (0,6 %) et 1 patient (0,6 %) dans les bras lbr+R et FCR, respectivement.

Résultats actualisés sur les critères de jugement

➔ Analyse actualisée de la survie sans progression (population ITT)

Pour rappel, la supériorité du traitement lbr+R par rapport au protocole FCR a été démontrée de manière statistiquement significative sur le critère de jugement principal de l'étude, à savoir la SSP, lors de la première analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée à la date de cut-off du 17/07/2018 (suivi médian de 36,6 mois). Cette analyse est devenue analyse principale de la SSP. Les résultats actualisés ci-dessous sont donc présentés à titre exploratoire.

Au cut-off du 30/08/2023, après un suivi médian de 95,6 mois (min - max : 0,03 - 113,7), les résultats actualisés de survie sans progression ont suggéré un HR = 0,388 ; IC_{95%} [0,295 ; 0,511].

Les données de suivi suggèrent une médiane de SSP non atteinte dans le bras lbr+R versus 63,6 mois dans le bras FCR.

Les estimations de la SSP à 96 mois ont suggéré un taux de 64,5 % ; IC_{95%} [59,0 ; 69,4] dans le bras lbr+R versus 31,6 % ; IC_{95%} [23,0 ; 40,5] dans le bras FCR.

➔ Analyse actualisée de la survie globale (population ITT)

Pour rappel, la survie globale a été un critère secondaire hiérarchisé. Les analyses intermédiaires de SG devaient débuter après le franchissement de la limite de supériorité pour la SSP et se poursuivre chaque année jusqu'à l'atteinte d'un critère d'arrêt précoce ou du nombre total de décès prévu au protocole (n = 125).

Lors de l'analyse principale de l'étude, la SG a également franchi la limite de supériorité pré-spécifiée, satisfaisant ainsi le critère d'arrêt précoce défini dans le plan d'analyse statistique (SAP). Les résultats actualisés ci-dessous sont donc présentés à titre exploratoire.

Au cut-off du 30/08/2023, après un suivi médian de 95,6 mois (min - max : 0,2 - 113,6), 38 patients (10,7 %) du bras lbr+R et 23 patients (13,1 %) du bras FCR sont décédés, les résultats actualisés ont suggéré une moindre efficacité sur la SG avec un HR = 0,620 ; IC_{95%} [0,369 ; 1,041].

Les données de suivi suggèrent une médiane de SG non atteinte dans aucun des deux bras de traitement.

Les estimations de la SG à 96 mois ont suggéré un taux de 89,0% ; IC_{95%} [85,0 ; 91,9] pour le bras lbr+R et de 83,1% ; IC_{95%} [75,5 ; 88,5] pour le bras FCR.

Il est à noter que la collecte des traitements ultérieurs n'était pas prévue par le protocole de l'étude E1912 et qu'aucune donnée n'était disponible concernant ces traitements.

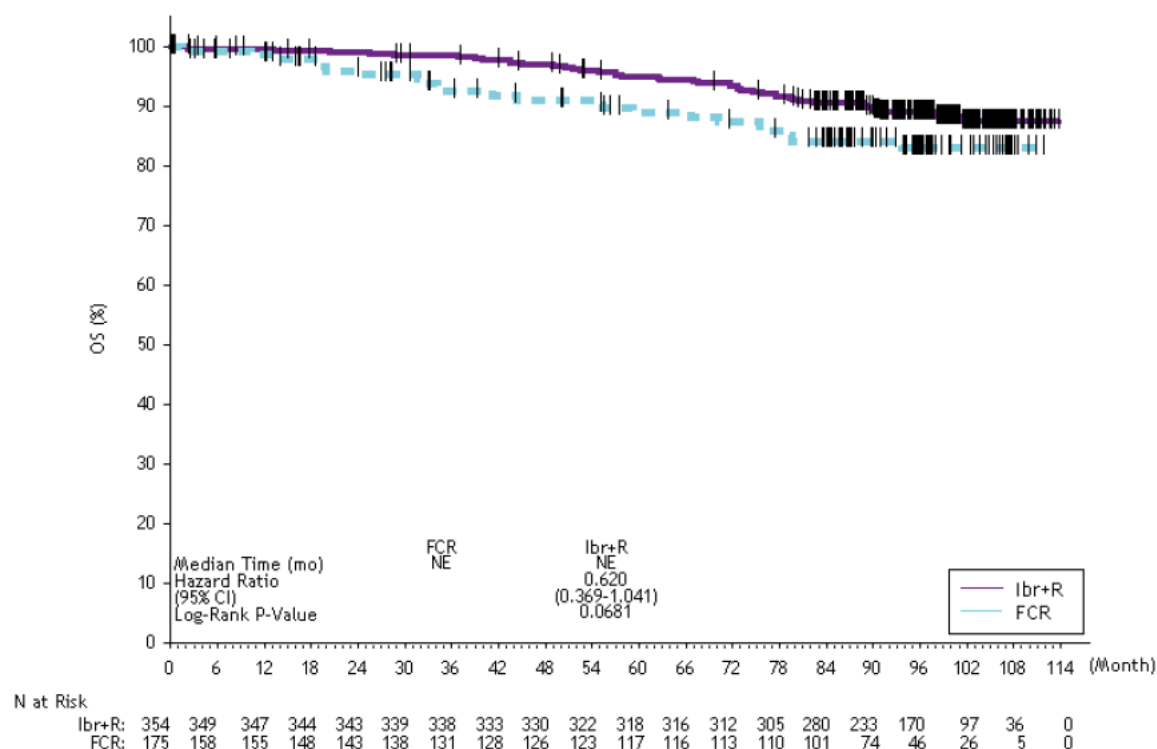


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT) au cut off du 30/08/2023

3.2.2.2 Revue systématique de la littérature

À l'issue de la recherche bibliographique, 28 publications répondaient aux critères de l'équation de recherche. Parmi celles-ci, deux études rapportant des données d'efficacité ont été retenues par le laboratoire, dont les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2) :

- Shanafelt TD et al. Long-term outcomes for ibrutinib–rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112–120.
- Hillmen P et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2023;24:535–552.

Les autres publications identifiées n'ont pas été retenues par le laboratoire pour les raisons suivantes :

- 11 études portaient sur des traitements différents de ceux recherchés ;
- 10 études ne rapportaient pas de critères d'évaluation d'intérêt ;
- 5 études concernaient une population ne correspondant pas à l'indication évaluée.

Tableau 2 : Résumé des études retenues

Publication	Etude	Dates et suivi	Effectifs	Traitements étudiés	Résultats d'efficacité
Shanafelt et al. (Etats Unis) (2022)	E1912 : analyse de suivi à long terme de l'étude	31/01/2014 – 09/08/2021 Analyse de suivi (suivi médian de 70 mois)	529 patients : âge médian : 58 ans	– Ibrutinib et rituximab (n=354) – Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (n=175)	– SSP : HR = 0,37 ; IC _{95%} [0,27 ; 0,51] – SG : HR = 0,47 ; IC _{95%} [0,25 ; 0,89]
Hillmen et al.	FLAIR : étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique dont	19/09/2014 – 19/07/2018	771 patients : âge médian : 62 ans	– Ibrutinib et rituximab (n=386)	– SSP : HR = 0,44 ; IC _{95%} [0,32 ; 0,60] ; p < 0,0001

(Royaume Unis) (2023)	l'objectif a été d'évaluer si l'ibrutinib et le rituximab étaient supérieurs à la fludarabine, au cyclophosphamide et au rituximab en termes de SSP chez des patients non éligibles au protocole FCR	Analyse intermédiaire (suivi médian de 53 mois)		– Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (n=385)	– SG : HR = 1,01 IC _{95%} [0,61 ; 1,68]
------------------------------	--	---	--	--	---

Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée par le laboratoire. Par conséquent, de même que dans l'avis initial, aucune conclusion formelle ne peut être tirée concernant ce critère.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 03 février 2021)

Lors de l'évaluation initiale, les données de tolérance étaient issues de la population de patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 510 patients (96,4 % de la population de l'étude) : 352 patients dans le bras lbr+R et 158 patients dans le bras FCR.

Les données ont été recueillies à la date de l'analyse principale (cut-off du 17/07/2018). À cette date, la durée médiane de suivi a été de 36,6 mois. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 34,3 mois dans le bras lbr+R et de 4,7 mois dans le bras FCR.

La fréquence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 90,9 % dans le bras lbr+R et de 89,9 % dans le bras FCR. Les événements de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été principalement hématologiques, incluant dans les bras lbr+R et FCR respectivement : 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 artérielle (18,8 % versus 6,3 %) et leucocytose (16,5 % versus 4,4 %).

Les événements indésirables graves n'ont pas été présentés dans le rapport initial de l'étude.

Au total, 10,8 % des patients du bras lbr+R ont présenté au moins un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement. Dans le bras FCR, cette information n'était pas disponible.

Des événements indésirables ayant conduit au décès ont été rapportés chez 0,9 % des patients du bras lbr+R versus 1,3 % des patients du bras FCR.

Les risques importants qui ont été identifiés concernant l'ibrutinib, référencés dans le PGR du produit et rapportés au cours de l'étude comme événements d'intérêt particulier, ont été notamment les EI hémorragiques (52,8 % versus 11,4 % dans les bras lbr+R et FCR respectivement), l'hypertension (42,0 % versus 22,0 %), la fibrillation auriculaire (8 % versus 2,5 %) et les cancers cutanés hors mélanomes (5,7 % versus 3,2 %).

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a déposé les données de tolérance issues du suivi prolongé de l'étude E1912, à la date de cut-off du 30/08/2023. Pour rappel, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 86,4 mois dans le bras lbr+R et de 4,7 mois dans le bras FCR.

Compte tenu des modalités d'administration des traitements, le schéma FCR étant limité à 6 cycles chacun d'une durée de 28 jours, les données de tolérance recueillies sur les 6 premiers mois correspondent à l'exposition globale dans ce bras. À l'inverse, dans le bras lbr+R, le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, entraînant un recueil des EI sur une durée plus prolongée. Les données résumées sur l'ensemble de la période de traitement de chaque bras sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Etude E1912 – Résumé des événements indésirables (population de tolérance, date de cut-off : 30/08/2023)

Variables	lbr+R N = 352		FCR N = 158	
	Au total n (%)	6 premiers mois ^b n (%)	Au total n (%)	6 premiers mois ^b n (%)
Événements indésirables (EI)				
Patients ayant eu un EI	352 (100,0)	351 (99,7)	158 (100,0)	158 (100,0)
Grades ≥ 3	336 (95,5)	296 (84,1)	144 (91,1)	144 (91,1)
Patients ayant eu un EI lié au traitement	349 (99,1)	332 (94,3)	157 (99,4)	157 (99,4)
Grades ≥ 3	271 (77,0)	194 (55,1)	132 (83,5)	132 (83,5)
Patients ayant eu EI lié au traitement par ibrutinib	344 (97,7)	319 (90,6)	ND	ND
Grades ≥ 3	240 (68,2)	160 (45,5)	ND	ND
Patients ayant eu EI conduisant à un arrêt de l'ibrutinib	81 (23,0)	12 (3,4)	ND	ND
Patients ayant eu EI conduisant à une réduction de la dose d'ibrutinib	74 (21,0)	14 (4,0)	ND	ND
EI ayant conduit au décès	14 (4,0)	1 (0,3)	4 (2,5)	4 (2,5)
Hémorragie majeure ^c	29 (8,2)	6 (1,7)	ND	ND
Événement hémorragique de grades ≥ 3	16 (4,5)	6 (1,7)	2 (1,3)	2 (1,3)

^b Il s'agit des EI qui se sont produits au cours des 7 premiers cycles pour les patients du bras lbr+R qui ont été traités plus de 7 cycles et tous les EI pour les patients du bras FCR ou les patients du bras lbr+R qui ont arrêté le traitement au cours des 7 premiers cycles.

^c Les hémorragies majeures comprennent les hémorragies graves ou de grades ≥ 3 et les hémorragies du SNC, quel que soit leur grade, parmi les événements hémorragiques identifiés par le système de requêtes standard MEDdra « hémorragies », à l'exclusion des termes de laboratoire d'analyses.

ND = Non Disponible

Événements indésirables de grades ≥ 3

Dans le bras lbr+R, des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 336 patients (95,5 %). Les événements les plus fréquents (≥ 5% des patients) ont été : augmentation du nombre de lymphocytes (59,9 %), diminution du nombre de neutrophiles (35,2 %), hypertension (26,4 %), leucocytose (17,0 %), diminution des lymphocytes (12,5 %), anémie (8,2 %), pneumonie (8,2 %), diminution du nombre de plaquettes (7,4 %), hyperglycémie (6,5 %), fibrillation auriculaire (6,3 %), arthralgie (5,7 %) et diarrhée (5,4 %).

Dans le bras FCR, des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 144 patients (91,1 %). Les événements les plus fréquents (≥ 5% des patients) ont été : diminution du nombre de lymphocytes (69,0 %), diminution du nombre de neutrophiles (45,6 %), augmentation des lymphocytes (33,5 %), anémie (17,7 %), diminution du nombre de plaquettes (17,7 %), neutropénie fébrile (15,8 %), hypertension artérielle (6,3 %), hyperglycémie (5,7 %) et rash maculo-papuleux (5,1 %).

Les EI graves n'ont pas été rapportés dans le recueil de ces analyses de suivi.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Dans le bras lbr+R, des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 14 patients (4,0 %), les principales causes ont été : COVID-19 (0,9 %), arrêt cardiaque (0,6%), décès (sans autre précision) (0,6 %), défaillance multiviscérale (0,6 %), insuffisance respiratoire (0,6 %), mort subite (0,3 %), sepsis (0,3 %) et suicide (0,3 %).

Dans le bras FCR, des EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 4 patients (2,5 %), les causes ont été : tumeur secondaire (1,3 %), sepsis (0,6 %) et leucémie (0,6 %).

Événements indésirables d'intérêt particulier

EI hémorragiques (bras lbr+R par rapport au bras FCR) : 65,3 % versus 11,4 %

- Les événements les plus fréquents ont été : contusions (40,9 % versus 3,8 %), hématurie (21,6 % versus 3,2 %) et épistaxis (11,4 % versus 1,3 %).
- EI hémorragiques de grades ≥ 3 : 4,6 % versus 1,3 %. Les plus fréquents ($\geq 0,5\%$ des sujets) ont été : hématome (0,9 % versus 0,6 %) et hématurie (0,6 % versus 0 %).
- Hémorragies majeures (incluant également les EI de grade ≥ 3 et les EI de tous grades s'ils touchaient le SNC) : 8,2 % dans le bras lbr+R. Cette information n'était pas disponible pour le bras FCR.

Autres EI d'intérêt particulier (bras lbr+R par rapport au bras FCR) :

- Infections : 77,3 % versus 34,8 %. Les plus fréquentes ont été : infection des voies respiratoires supérieures (41,5 % versus 19,0 %), pneumonie (21,3 % vs 6,3 %), COVID-19 (19,0 % vs 0), infection cutanée (17,0 % versus 1,9 %). Ils ont été de grade 3 ou 4 chez 23,0 % et 8,2 % des patients des bras lbr+R et FCR respectivement.
- Fibrillations auriculaires : 13,6 % versus 2,5 % ; dont grades ≥ 3 : 6,3 % versus 1,3 % ; la recherche exhaustive des autres arythmies cardiaques n'a pas été réalisée lors de cette analyse.
- Hypertension artérielle : 56,8 % versus 22,2 % ; dont grade 3 ou 4 chez 26,4 % des patients du bras lbr+R et 6,3 % du bras FCR.
- Autres tumeurs malignes : 19,3 % versus 3,8 %. Les événements les plus fréquemment observés ont été le carcinome basocellulaire (7,7 % versus 1,3 %), le cancer épidermoïde (2,3 % versus 0), le cancer cutané (1,4 % versus 0) et le carcinome épidermoïde cutané (1,1% versus 0,6 %).

Données de tolérance issues des PBRER

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues de quatre *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* (PBRER), couvrant la période allant du 13 novembre 2019 au 12 novembre 2023.

Cumulativement, l'exposition mondiale à IMBRUVICA (ibrutinib) depuis le lancement jusqu'au 31 octobre 2023 est estimée à 504 046 personnes-années, en dehors des essais cliniques. Sur la période allant jusqu'au 12 novembre 2023, l'exposition à IMBRUVICA (ibrutinib) dans le cadre d'essais cliniques interventionnels est estimé à 6 196 patients.

Entre le 13 novembre 2019 et le 12 novembre 2023, plusieurs problématiques de tolérance associées à l'ibrutinib ont été identifiées. Elles concernaient notamment des événements cardiovasculaires (AVC ischémique, insuffisance cardiaque, mort subite, décès cardiaque et événements cérébraux vasculaires), hépatiques (insuffisance hépatique, hépatite E, réactivation du virus de l'hépatite B et lésions hépatiques d'origine médicamenteuse), rénales (lésion rénale aiguë), ainsi qu'une lymphohistiocytose hémophagocytaire, une rupture splénique, un granulome pyogénique et des interactions

médicamenteuses (entre l'acide fumarique d'ensitrelvir et l'ibrutinib). Certaines actions ont été mises en œuvre en raison de l'identification de ces problématiques, notamment la soumission de variations réglementaires, la mise à jour du RCP, notice et PGR de IMBRUVICA (ibrutinib), ainsi que la diffusion de communications directes aux professionnels de santé dans certains pays (DHCP).

Données de tolérance issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR d'IMRBUVICA (ibrutinib) (version 23.3, 09/05/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hémorragie – Hépatotoxicité (incluant l'insuffisance hépatique) – Fibrillation auriculaire – Tachyarythmies ventriculaires – Hypertension – AVC ischémique – Insuffisance cardiaque – Infections (y compris la réactivation virale)
Risques importants potentiels	– Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Arythmie cardiaque (fibrillations auriculaires et les tachyarythmies ventriculaires exclus) – Autre type de cancer (cancer cutané non mélanomateux exclu)
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients ayant des troubles cardiaques sévères

Pour rappel, le PGR d'IMBRUVICA (ibrutinib) en vigueur lors de l'évaluation initiale correspondait à la version 16.1 (août 2020). Depuis cette version, les évolutions ont porté sur :

- l'ajout de nouveaux risques importants identifiés : tachyarythmies ventriculaires, accident vasculaire cérébral ischémique et insuffisance cardiaque ;
- le reclassement des infections (incluant la réactivation virale), précédemment listées comme risques importants potentiels, en risques importants identifiés ;
- le retrait de certains risques précédemment mentionnés, notamment le cancer cutané non mélanomateux, la pneumopathie interstitielle diffuse, les interactions médicamenteuses, les troubles gastro-intestinaux sévères et les troubles de l'œil ;
- la mise à jour des informations manquantes, désormais limitées à l'utilisation chez les patients présentant des troubles cardiaques sévères.

Données issues du RCP

Depuis l'évaluation initiale, plusieurs modifications du résumé des caractéristiques du produit d'IMBRUVICA (ibrutinib) ont été effectuées, notamment afin d'actualiser les données cliniques et de tolérance. Les principales modifications du RCP étaient les suivantes :

Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » :

- modification des tableaux des doses recommandées en cas d'événements indésirables non cardiaques et cardiaques.

Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :

- ajout d'une mise en garde concernant des cas d'hépatotoxicité et d'hépatite E ;
- modification du paragraphe relatif aux arythmies et à l'insuffisance cardiaque afin d'ajouter une surveillance chez les patients.

Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :

- ajout d'effets indésirables, incluant notamment l'arrêt cardiaque, l'hémorragie oculaire, le boryomycome, l'insuffisance rénale aiguë et la vascularite cutanée ;
- mise à jour des données de tolérance issues des études cliniques, notamment des études CLL3011 (GLOW) et PCYC-1127-CA (RESONATE-2).

Rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » :

- actualisation des données issues du suivi étendu de l'étude CLL3011 (GLOW) et de l'étude PCYC-1116-CA (RESONATE-2).

Par ailleurs, certaines modifications ont également porté sur l'extension d'indication à l'association IMBRUVICA + vénétoclax dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune nouvelle étude n'est prévue dans l'indication réévaluée.

4. Discussion

Pour rappel, la CT avait souhaité réévaluer IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab au regard des résultats actualisés de survie globale et de tolérance issus de l'étude E1912, dont l'analyse principale a été précédemment évaluée par la Commission en date du 03 février 2021¹. Par ailleurs, depuis 2021, la stratégie thérapeutique a été modifiée dans l'indication faisant l'objet de la présente réévaluation (cf. partie 2.2).

L'étude E1912 est une étude de phase III, randomisée, en ouvert, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association ibrutinib + rituximab versus l'immunochimiothérapie fludarabine + cyclophosphamide + rituximab 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 bras ibrutinib + rituximab et 175 dans le bras 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. Plus de la moitié des patients (59,2 %) avait une maladie à haut risque, définie par une mutation TP53 (5,9 %), une délétion 11q (22,1 %), ou un statut IGVH non-muté (53,1 %).

➔ Validation interne

Lors de l'évaluation initiale, un bénéfice avait été démontré en SSP et en SG, cependant, la Commission avait soulevé plusieurs points de discussion :

- **une incertitude quant à la quantité d'effet sur la SG**, liée à la durée de suivi courte (36,6 mois), qui ne permettait pas d'apprécier le gain absolu en survie globale, les médianes n'étant pas atteintes ;
- **le schéma de l'étude**, qui ne permettait pas de juger de la pertinence de l'association 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 monothérapie²³. La Commission avait regretté l'absence d'un troisième bras de traitement par ibrutinib seul qui aurait permis de soulever cette question ;
- **les données de tolérance à long terme** de l'association ibrutinib + rituximab restaient également limitées, au regard de la durée prévue d'administration de l'ibrutinib, jusqu'à progression de la maladie, ainsi que du risque cumulatif de toxicité cardio-vasculaire (notamment HTA et troubles du rythme cardiaque) et hémorragique.

La présente réévaluation repose sur les données actualisées d'efficacité et de tolérance de l'étude E1912, au cut-off du 30/08/2023, avec un suivi médian de 95,6 mois, ainsi que des données issues d'une revue systématique de la littérature.

En termes d'efficacité, les données de suivi prolongé à près de 8 ans (95,6 mois), ont suggéré une moindre efficacité sur la SG : HR = 0,620 ; IC_{95%} [0,369 ; 1,041]. Il n'est pas exclu que le résultat initialement observé sur la SG : HR = 0,17, ait été surestimé, au regard du faible nombre de décès observés au moment de l'analyse principale (n = 14).

En termes de tolérance, la comparaison des données issues du suivi prolongé de l'étude E1912 par rapport à l'analyse initiale met en évidence, dans le bras lbr+R, avec une durée médiane d'exposition au traitement allongée (86,4 mois versus 34,3 mois), une augmentation de la fréquence des événements indésirables cardiovasculaires et hémorragiques, confirmant un risque cumulatif au long cours : une hypertension artérielle rapportée chez 56,8 % des patients au cut-off du 30/08/2023 versus 42,0 % lors de l'analyse initiale, une fibrillation auriculaire rapportée chez 13,6 % des patients versus 8,0 %, des événements hémorragiques rapportés chez 65,3 % des patients versus 52,8 %, incluant des hémorragies majeures rapportées chez 8,2 % des patients dans le bras lbr+R au suivi prolongé. Depuis l'évaluation initiale, le RCP d'IMBRUVICA (ibrutinib) a fait l'objet de plusieurs modifications, comprenant notamment l'ajout d'effets indésirables cardiovasculaires (arrêt cardiaque) et hémorragiques (hémorragie oculaire). Par ailleurs, la rubrique mises en gardes spéciales et précautions d'emploi a également été modifiée afin de renforcer la surveillance des arythmies et de l'insuffisance cardiaque chez les patients.

➔ Validation externe

La revue systématique de la littérature fournie par le laboratoire est limitée à deux publications, sans données incluant des patients après 2018, ce qui interroge l'utilisation actuelle de l'association lbr+R dans l'indication évaluée.

Par ailleurs, l'évolution de la stratégie thérapeutique de première ligne dans la prise en charge de la LLC rend désormais obsolète, en pratique clinique, la notion d'éligibilité à un traitement à base de fludarabine, critère pourtant utilisé pour définir la population de l'étude E1912. A ce stade de la maladie, ni le protocole FCR, ni l'association lbr+R ne sont recommandés²⁰, ni utilisés (avis d'experts), ce qui limite fortement la transposabilité des résultats de cette étude au contexte de prise en charge actuelle.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance actualisés, et des limites majeures en termes de transposabilité des résultats au contexte de la prise en charge thérapeutique actuelle, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- L'évolution de la stratégie thérapeutique de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, qui ne repose plus sur le critère désormais obsolète d'éligibilité à un traitement à base de fludarabine ayant servi à définir la population de l'étude E1912.
- Le fait qu'à ce stade de la maladie, ni l'association ibrutinib + rituximab, ni le protocole FCR ne soient recommandés²⁰ ni utilisés en pratique clinique en première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (avis d'experts), au profit d'autres alternatives thérapeutiques disponibles et prises en charge.
- Les limites majeures de transposabilité des résultats de l'étude E1912 au contexte actuel de prise en charge thérapeutique.
- Le profil de tolérance de l'association ibrutinib + rituximab, marqué par une toxicité cumulative à long terme, notamment cardiovasculaire et hémorragique, dans un contexte d'exposition prolongée à l'ibrutinib.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La leucémie lymphoïde chronique, 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette association est mal établi chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique 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, au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, qui ne repose plus sur le critère désormais obsolète d'éligibilité à un traitement à base de fludarabine ayant servi à définir la population de l'étude E1912, des limites majeures en termes de transposabilité des résultats de l'étude E1912 au contexte actuel de prise en charge thérapeutique, et de la toxicité cumulative cardiovasculaire et hémorragique.
- ➔ Cette spécialité n'a plus sa place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC en première ligne.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié, compte tenu :
 - l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité, au regard des limites majeures en termes de transposabilité des résultats de l'étude E1912 au contexte actuel de prise en charge thérapeutique ;
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie ;
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins ;

IMBRUVICA (ibrutinib) 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) 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg, comprimé pelliculé, en association au rituximab est insuffisant, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ou de mutation TP53.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de IMBRUVICA (ibrutinib) 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg, comprimé pelliculé, en association au rituximab sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ou de mutation TP53.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.