

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ibrutinib

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

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Lymphome à cellules du manteau (LCM)
- Adulte
- Secteurs : Villes et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication suivante « IMBRUVICA en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) »

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie, représente une nouvelle option de traitement en première ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS). Compte tenu de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes versus la stratégie thérapeutique incluant l'autogreffe, la place de IMBRUVICA ne peut être précisée.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Pas de progrès par rapport à l'autogreffe de cellules souches. Compte tenu :

médical rendu (ASMR)	– d'une différence suggérée sur la survie sans échec (SSE) avec un HR = 0,64 (IC bilatéral 98,33% [0,43 ; 0,95]) en analyse <i>post-hoc</i> de l'ibrutinib par rapport à l'autogreffe selon une hypothèse inverse à l'hypothèse initiale pré spécifiée au protocole et une reformulation du test (analyses multiples réalisées <i>a posteriori</i>) ; – un traitement d'entretien par rituximab qui a été introduit en cours d'étude (sans stratification à la randomisation) ; – l'absence de démonstration sur la survie sans progression et sur la survie globale (critères exploratoires) ; – l'absence d'évaluation de la qualité de vie ; – un profil de toxicité marqué par des événements indésirables (EI) graves plus fréquents dans le groupe ibrutinib [I] par rapport au groupe autogreffe [A] (64,5 % vs. 45,9 %) dont des EI de grades ≥ 3 (55,1 % vs. 39,2 %). Une fréquence moindre des EI liés au décès dans le groupe I (2,3 %) par rapport au groupe A (4,1 %), la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, IMBRUVICA (ibrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'autogreffe de cellules souches.
Population cible	La population cible est estimée à 270 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude TRIANGLE	9
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données issues de l'étude TRIANGLE	13
3.3.2 Données issues du PGR	15
3.3.3 Données issues des PSUR	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

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 – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : Lymphome à cellule du manteau « IMBRUVICA en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS). » A noter que l'AMM initiale a été octroyée le 21/10/2014 dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire (patients prétraités). La Commission de la Transparence a rendu en 2015¹ puis en 2017 (réévaluation)² un avis dans cette indication. L'indication faisant l'objet de cette demande de remboursement est chez les patients non précédemment traités (en 1^{ère} ligne) dans le traitement du lymphome à cellules du manteau, suite à l'obtention d'une extension d'indication AMM du 18/07/25 (cf. AMM ci-dessous).
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 (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– AMM initiale (procédure centralisée) du 21/10/2014 : « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire ». – Extension d'indication AMM (procédure centralisée) du 18/07/2025 : « IMBRUVICA en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie, est indiqué pour le traitement des

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA du 17 juin 2015. Disponible sur le site internet : [IMBRUVICA PIC INS Avis3 CT14012](#)

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA du 17 mai 2017. Disponible sur le site internet : [IMBRUVICA_LCM_PIC_REEV_Avis3_CT15990](#)

	patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS) ». Pour les autres dates de rectificatifs concernant cette spécialité se référer au site de la Commission européenne³. Spécificités : PGR															
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes (PRS) en hématologie et médecins compétents en maladie du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)															
Posologie dans l'indication évaluée	Traitement des patients adultes atteints d'un LCM non précédemment traité La posologie recommandée pour le traitement d'un LCM non précédemment traité est de 560 mg d'ibrutinib une fois par jour (voir Tableau 1). Tableau 1 : Schéma posologique d'IMBRUVICA pour le LCM non précédemment traité <table><tr><th>Traitement</th><th>Numéro de cycle</th><th>Traitement</th><th>IMBRUVICA</th></tr><tr><td rowspan="2">Partie I*</td><td>1, 3, 5</td><td>IMBRUVICA en association avec R-CHOP[§]</td><td>Les jours 1 à 19</td></tr><tr><td>2, 4, 6</td><td>R-DHAP^{#§}</td><td>Sans IMBRUVICA</td></tr><tr><td>Partie II[±]</td><td></td><td>IMBRUVICA</td><td>Une fois par jour pendant 24 mois</td></tr></table> R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisolone ; R-DHAP = rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine *6 cycles ; chaque cycle dure 21 jours § Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les informations posologiques de chaque médicament # Peut être remplacé par R-DHAOX (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine). ± Le traitement doit débuter après la récupération des numérations de formule sanguine. Le rituximab peut être ajouté conformément aux recommandations de prise en charge nationale. Pour plus de précision, se référer au RCP.	Traitement	Numéro de cycle	Traitement	IMBRUVICA	Partie I*	1, 3, 5	IMBRUVICA en association avec R-CHOP [§]	Les jours 1 à 19	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Sans IMBRUVICA	Partie II [±]		IMBRUVICA	Une fois par jour pendant 24 mois
Traitement	Numéro de cycle	Traitement	IMBRUVICA													
Partie I*	1, 3, 5	IMBRUVICA en association avec R-CHOP [§]	Les jours 1 à 19													
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Sans IMBRUVICA													
Partie II [±]		IMBRUVICA	Une fois par jour pendant 24 mois													
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 : demande de prise en charge en cours – Pour les Etats-Unis : IMBRUVICA (ibrutinib) ne dispose pas d'AMM dans la présente indication															
Autres indications de l'AMM	IMBRUVICA (ibrutinib) est également indiqué dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la macroglobulinémie de Waldenström (<i>également connue sous le nom de lymphome lymphoplasmocytaire</i>). Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.															

³ EMA. Disponible sur le site internet www.ema.europa.eu : [Imbruvica](#); INN-Ibrutinib

Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la Transparence a déjà évalué IMBRUVICA (ibrutinib) dans l'indication suivante « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 17/05/2017 ²).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 22 octobre 2025. • Date d'adoption : 5 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH) qui résulte de la transformation maligne de lymphocytes de la partie externe du follicule dans les organes lymphoïdes secondaires (zone du manteau du ganglion lymphatique).

Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie d'un organe envahi. Il est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1⁴.

Classification et pronostic

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2022, identifie trois variantes du lymphome à cellules du manteau : une forme classique ou nodale, généralement agressive, une forme indolente dite leucémique non nodale caractérisée par une progression plus lente, ainsi qu'une forme rare « in situ »⁵.

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III-IV) de la classification de Ann Arbor, généralement avec un envahissement extra ganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients⁴.

Des index pronostiques à partir des facteurs de risque du patient permettent d'optimiser la prise en charge. L'indice thérapeutique international pour le LCM, ou MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) qui prend en compte 4 critères (âge, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), indice de performance (statut ECOG) et nombre de leucocytes) est l'outil pronostique le plus

⁴ Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : Orphanet: Lymphome à cellules du manteau

⁵ Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. juill 2022;36(7):1720-48.

couramment utilisé. Ce score MIPI peut être combiné au pourcentage de cellules du lymphome malin positives au Ki-67, qui est également un facteur de mauvais pronostic⁶.

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

En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent être touchés. Une fièvre et une altération de l'état général (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids) peuvent également se présenter⁷. Selon les associations de patients, ces symptômes affectent de manière importante la qualité de vie des patients qui vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de la récurrence, en particulier ceux dont le lymphome a déjà rechuté. Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut conduire à des formes de dépression.

Épidémiologie

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH⁸ avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes⁴ et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an⁹. Le LCM est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14)(q13;q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des cellules lymphomateuses⁴. L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes, avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1).

2.2 Prise en charge actuelle

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients. Comme pour les lymphomes de bas grade, certains patients avec une maladie asymptomatique, non volumineuse, un faible taux de Ki-67% et une cytomorphologie non agressive n'ont pas besoin d'un traitement systémique immédiat et peuvent justifier d'une simple surveillance (environ 5% des patients).

En cas de traitement systémique en 1ère ligne de traitement, selon les recommandations européennes (ESMO)^{10,11} :

- **le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général** repose sur des polychimiothérapies d'induction, incluant essentiellement des protocoles associant l'aracytine à forte dose avec un sel de platine et du rituximab (R-DHAP ou R-DHAOx) au R-CHOP

⁶ Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 mai 2014;32(13):1338-46.

⁷ Ellye. Enquête internationale auprès des patients sur les lymphomes et les LL. Disponible sur : Enquête de la Lymphoma Coalition | Ellye.

⁸ Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28(suppl_4): iv62–iv

⁹ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

¹⁰ ESMO. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025.

¹¹ R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, aracytine, cisplatine), R-DHAOx rituximab, dexaméthasone, aracytine, oxaliplatine), BR (bendamustine + rituximab), R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine), VR-CAP (bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone).

voire R-maxi-CHOP, suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) et d'un entretien par rituximab.

Les dernières recommandations européennes (ESMO, 2025) mentionnent également l'utilisation de l'ibrutinib en association au R-CHOP en alternance aux protocoles R-DHAP ou R-DHAox, suivies d'un entretien de deux ans par ibrutinib comme une option de première ligne.

- **le traitement des patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe** bénéficieront d'une thérapie d'induction moins agressive (généralement R-BAC ou R-Bendamustine, ou VR-CAP...) suivie d'un entretien ou non par rituximab.

A noter que chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le Collège de la Haute Autorité de Santé a refusé une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM à la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib) le 6 mars 2025¹².

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de IMBRUVICA (ibrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisée chez les **patients ayant un LCM non précédemment traités et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches**.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (traitement d'induction) :

- Le protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et predniso(lo)ne) associé aux protocoles R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine) ou R-DHAox (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine).

Les recommandations préconisent l'ajout d'un traitement d'entretien par rituximab (hors AMM).

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
ONCOVIN (vincristine) EG Labo	En polychimiothérapie dans les Lymphomes non hodgkiniens	15/02/2006 (réinscription)	IMPORTANT	Sans objet

➔ Traitements non-médicamenteux

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS) est indiquée chez les patients jeunes et en bon état général.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, en effet, il persiste un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie chez ces patients atteints de LCM.

¹² Décision n° 2025.0071/DC/SEM du 6 mars 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité CALQUENCE (acalabrutinib). Disponible sur le site internet de la HAS : [calquence_decision_et_avis_ct_ap446.pdf](#)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de IMBRUVICA (ibrutinib) repose sur l'étude TRIANGLE (NCT02858258) de phase III contrôlée, randomisée (1 : 1 : 1), en ouvert, réalisée chez des patients âgés de 18 à 65 ans atteints de LCM non précédemment traités dont l'objectif principal était de comparer la survie sans échec (SSE) chez un groupe de patients ayant pour traitement R-CHOP/R-DHAP suivi d'une autogreffe (groupe contrôle A) à un groupe de patients ayant pour traitement R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP suivi d'une autogreffe et un traitement d'entretien par ibrutinib (groupe expérimental A+I) et à un groupe ayant pour traitement l'ibrutinib avec R-CHOP+ibrutinib/R-DHAP suivi d'un traitement d'entretien par ibrutinib (groupe expérimental I).

A noter que l'EMA n'a pas octroyé d'AMM pour l'ibrutinib en *add-on* à l'autogreffe (situation clinique du groupe A + I) au regard des données d'efficacité et du surcroît de toxicité liée à l'autogreffe sur la base de cette même étude TRIANGLE. **Le groupe expérimental (A+ I) est donc considéré comme hors AMM. La demande de remboursement ne concerne que la situation clinique du groupe expérimental I (indication AMM).**

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude TRIANGLE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, ouverte, contrôlée, dont l'objectif était de comparer trois groupes de patients avec un traitement intégrant l'autogreffe ou non, et l'ibrutinib ou non, dans les traitements d'induction et d'entretien, en termes de survie sans échec chez des patients adultes âgés de 18 à 65 ans atteints de LCM de stade II-IV qui étaient éligibles à l'autogreffe.

L'étude TRIANGLE a débuté le 25/07/2016 (1^{er} patient inclus) et a eu de multiples amendements (7 amendements) au protocole en cours d'étude. La durée de l'étude prévue était de 10 ans.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Diagnostic histologiquement confirmé de LCM selon la classification de l'OMS ;
- Eligibilité au traitement à forte dose, y compris Ara-C à forte dose ;
- **Stade II-IV de la classification d'Ann Arbor ;**
- **Âge ≥ 18 ans et ≤ 65 ans ;**
- **LCM non traité auparavant ;**
- **Au moins 1 lésion mesurable ;** en cas d'infiltration médullaire seule, l'aspiration et la biopsie de la moelle osseuse sont obligatoires pour toutes les évaluations de stade ;
- **Statut de performance ECOG ≤ 2 ;**
- Les valeurs de laboratoire suivantes lors du dépistage (sauf si liées au LCM) :
 - Nombre absolu de neutrophiles ≥ 1000 cellules/ μ L,
 - Plaquettes $\geq 100\ 000$ cellules/ μ L,
 - Transaminases (ASAT et ALAT) ≤ 3 x limite supérieure de la normale (LSN),
 - Bilirubine totale ≤ 2 x LSN (sauf en raison d'un syndrome de Gilbert-Meulengracht connu),
 - Créatinine ≤ 2 mg/dL ou clairance de la créatinine calculée ≥ 50 mL/min.

A noter que les patients avec traitements anticoagulants (warfarine ou antagonistes de la vitamine K) ont été exclus de l'étude.

Traitements reçus

Un total de 870 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe expérimental I [AMM] (n = 290)** : Induction par alternance de 3 cycles de R-CHOP + ibrutinib (Cycles 1, 3 et 5) / 3 cycles de R-DHAP (Cycles 2, 4 et 6). Entretien par ibrutinib pendant 2 ans associé ou non au rituximab.
- **Groupe expérimental A+I [Hors AMM] (n = 292)** : Induction par alternance de 3 cycles de R-CHOP + ibrutinib (Cycles 1, 3 et 5) / 3 cycles de R-DHAP (Cycles 2, 4 et 6), suivis d'un traitement à haute dose (THAM¹³ ou BEAM¹⁴) et d'AGCS, puis 2 ans d'entretien avec ibrutinib associé ou non au rituximab.
- **Groupe contrôle A (n = 288)** : Induction par alternance de 3 cycles de R-CHOP (cycle 1,3 et 5) / 3 cycles de R-DHAP (cycles 2,4 et 6) en induction, suivis d'un traitement à haute dose (THAM ou BEAM) et d'AGCS suivi ou non d'entretien au rituximab.

L'autogreffe concernait les patients en rémission partielle ou complète après le traitement d'induction par immuno-chimiothérapie. Un traitement d'entretien par rituximab était possible dans les trois groupes au choix de l'investigateur, selon les recommandations nationales en vigueur. La proportion de patients ayant reçu du rituximab (seul ou en association à l'ibrutinib) a été d'environ 60 %.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : régions d'inclusion (République tchèque, Allemagne, Italie, Portugal, Pays-Bas/Belgique, Danemark, Finlande, Norvège et Suède, Pologne, Espagne, Suisse, Israël) et facteur pronostique MIPI (risque faible, risque modéré, risque élevé).

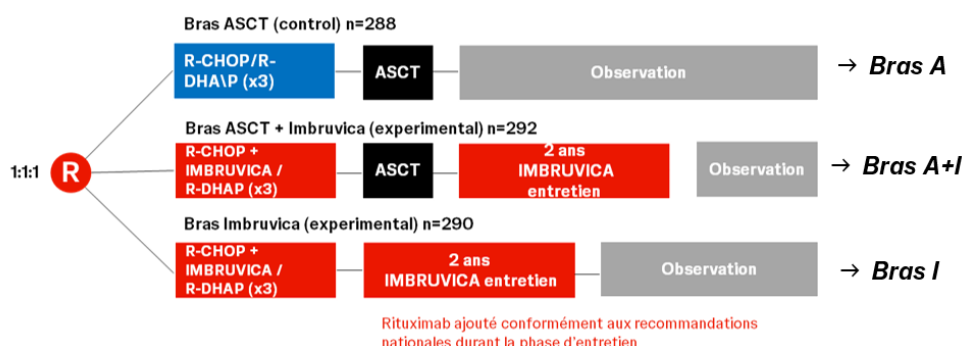


Figure 1: Schéma de l'étude TRIANGLE

Une méthode de gestion du risque alpha a été utilisée pour gérer la multiplicité des 3 hypothèses testées, décrites ci-dessous (Bonferroni), ainsi que pour gérer la multiplicité des analyses intermédiaires prévues au protocole environ tous les 6 mois avec une méthode séquentielle groupée tronquée (truncated sequential probability ratio test, TSPRT).

Trois hypothèses de supériorité ont été testées avec un **test unilatéral au risque alpha de 0,05/3%** (cf. Tableau 2).

¹³ THAM : Irradiation corporelle totale avec un total de 10 gray (Jour -7 à -5), cytarabine 2×1,5 g/m², toutes les 12 heures (Jour -4 et Jour -3), et melphalan 140 mg/m² (Jour -2)

¹⁴ BEAM : Chimiothérapie combinée avec carmustine 300 mg/m² (Jour -7), cytarabine 2×200 mg/m², toutes les 12 heures (Jour -6 à Jour -3), étoposide 2×100 mg/m², toutes les 12 heures (Jour -6 à Jour -3), et melphalan 140 mg/m² (Jour -2)

L'hypothèse initiale de l'étude consistant à démontrer que le groupe A (contrôle) est supérieur au groupe I (expérimental) n'est pas celle attendue pour soutenir l'évaluation de l'indication sollicitée au remboursement (hypothèse attendue : le groupe I est supérieur au groupe A¹⁵).

Tableau 2 : Tests d'hypothèses statistiques pré-spécifiées dans le protocole

Comparaison de la SSE	Hypothèse nulle (H0)	Hypothèse alternative (H1)
A vs. I	A n'est pas supérieur à I	A est supérieur à I (A > I)
A+I vs. A	A+I n'est pas supérieur à A	A+I est supérieur à A (A+I > A)
A+I vs. I	A+I n'est pas supérieur à I	A+I est supérieur à I (A+I > I)

Les analyses séquentielles initiales de l'étude TRIANGLE ont conduit à conclure au *cut-off* du **14/09/2020 (AI6)** à un **arrêt pour futilité de la démonstration de supériorité de A vs. I**, puis au cut-off du 22/05/2022 (AI8), avec un suivi médian de 31 mois, à un arrêt pour supériorité démontrée de A+I [hors AMM] vs. A (rejet de l'hypothèse nulle), dont les résultats ont été publiés¹⁶.

À ce même cut-off du 22/05/2022, un arrêt pour futilité de la démonstration de supériorité de A+I [hors AMM] vs. I a été rapporté.

L'analyse disponible (CSR) fournie par le laboratoire et décrite ci-dessous, correspond à l'extraction de données avec le plus long suivi qui a eu lieu au cut-off du 09/05/2024 (AI11) avec un suivi médian de 54,9 mois.

Un changement de plan d'analyse statistique (post-hoc) du 05/09/24 a été effectué après le cut-off du 22/05/2022 afin d'intégrer des **analyses supplémentaires** post-hoc demandées par les autorités réglementaires pour soutenir l'évaluation de l'indication AMM (indication demandée au remboursement) **avec en premier lieu un test unilatéral global à 2,5% (et non 5%), et en second lieu, des tests bilatéraux au seuil de 5% pour permettre une comparaison des groupes I vs. A et donc de tester la supériorité du groupe I sur le groupe A.**

Les analyses ont été réalisées sur une population FAS (n=809), définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant redonné leur consentement à la soumission du dossier (nouveau consentement explicite différent du consentement initial de l'étude selon les règles du RGPD), ainsi que les participants décédés (93 % de la population randomisée). Il s'agit donc d'un sous-groupe de la population ITT mais qui semble comparable à cette population.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

L'âge médian (min-max) était de 57 (27-68) ans et 76,8 % des patients étaient des hommes.

La grande majorité des patients (87 %) présentaient un stade avancé (IV) et selon le score MIPI, 56,9 % avaient un faible risque, 28,1 % un risque intermédiaire, et 15,1 % un risque élevé. La majorité des patients (71,7 %) avait un score ECOG de 0. La maladie était au stade IV de la classification Ann Arbor pour 87,0 % des patients. Deux-cent trente-deux patients (32,3 %) avaient une expression de Ki-67

¹⁵ Cette hypothèse n'avait pas été anticipée lors de la planification de l'étude.

¹⁶ Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE) : a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2024 May 2;403(10434)

supérieure ou égale à 30 % (sur les 718 patients évalués) et soixante-douze patients (14,2 %) avaient l'expression de p53 supérieure ou égale à 50 % (sur les 508 patients évalués).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal : la survie sans échec (SSE) évaluée par l'investigateur et définie par le temps entre la randomisation et une maladie stable à la fin de l'immunochimiothérapie d'induction¹⁷, la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues, selon l'événement qui survient en premier.

Les critères de jugement secondaires (sans gestion du risque alpha) :

La survie sans progression et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires évalués sans gestion du risque alpha. Ces critères sont considérés comme exploratoires.

Résultats sur le critère de jugement principal (SSE) dans la population FAS (n=809)

A la date de l'analyse de l'AI11 (cut-off du 9 mai 2024) la durée médiane de suivi était de 54,9 mois.

- ➔ Selon le plan séquentiel groupé initial (seuil global unilatéral de 5%), le groupe A (groupe contrôle) n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe I (groupe expérimental) sur la survie sans échec : HR = 1,56 (IC_{98,33%} [0 ; 2,23], p unilatéral = 0,9966) avec un arrêt pour futilité lors d'une analyse intermédiaire (AI6).
Ce résultat ne permet pas de conclure à la démonstration d'une supériorité du groupe I versus le groupe A.

Les autres hypothèses testées rapportaient au seuil global unilatéral de 5% que :

- le groupe A +I (groupe expérimental-Hors AMM) a démontré sa supériorité par rapport au groupe A (groupe contrôle) sur la survie sans échec : HR = 0,64 (IC_{98,33%} [0 ; 0,90], p unilatéral = 0,0029) ;
- le groupe A + I (groupe expérimental-Hors AMM) n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe I (groupe expérimental) sur la survie sans échec : HR = 0,98 (IC_{98,33%} [0 ; 1,45], p unilatéral = 0,4612) avec un arrêt pour futilité lors de l'analyse intermédiaire (AI8).

Comparaison de la SSE	Conclusions	Résultats
A vs. I	Futilité de la démonstration à AI6	HR = 1,56 (IC _{98,33%} [0 ; 2,23], p unilatéral = 0,9966)
A+I vs. A	A+I est supérieur à A (AI8)	HR = 0,64 (IC _{98,33%} [0 ; 0,90], p unilatéral = 0,0029)
A+I vs. I	Futilité de la démonstration à AI8	HR = 0,98 (IC _{98,33%} [0 ; 1,42], p unilatéral = 0,4612)

➔ Analyses post-hoc réalisées à la demande de l'EMA (de I vs. A avec un test bilatéral)

Les résultats des analyses complémentaires post-hoc réalisées à la demande de l'EMA avec pour hypothèse une comparaison des groupes I vs. A et un test bilatéral à 5% suggèrent une réduction de la SSE dans le groupe I vs. le groupe A avec un HR = 0,64 (IC_{98,33%} [0,43 ; 0,95], p bilatéral = 0,0068).

¹⁷ Une maladie stable à la fin de l'immunochimiothérapie d'induction est considérée comme un échec thérapeutique et indique la nécessité d'un traitement de rattrapage.

Un total de 148 événements de SSE a été observé (61 dans le groupe I et 87 dans le groupe A). Il s'agissait principalement de progressions (49 dans le groupe I et 60 dans le groupe A). Le nombre de maladies stables à la fin de l'induction était respectivement de 1 dans le groupe I et 5 dans le groupe A et le nombre de décès de 11 dans le groupe I et 22 dans le groupe A.

A titre informatif : il a été rapporté une futilité de la démonstration de supériorité du groupe A+I [hors AMM] versus le groupe I et l'absence de conclusion actuelle (AI11, 11-mai-2024) sur la comparaison du groupe A+I [hors AMM] versus le groupe A.

Résultats sur les critères de jugement secondaires, sans gestion du risque alpha (SG et SSP)

Le contrôle de la multiplicité des tests des critères secondaires n'était pas pré-spécifié au protocole. Les données sur les critères secondaires sont donc purement exploratoires.

➔ Analyses post-hoc réalisées à la demande de l'EMA (sur critères exploratoires)

Au *cut-off* du 09 mai 2024, un total de 34 (12,5 %) et 33 (12,3 %) décès ont été observés dans les groupes de traitement A+I et I, respectivement, tandis que 60 (22,3 %) décès ont été observés dans le groupe A.

L'analyse exploratoire de la survie globale a suggéré une réduction du risque de décès dans le groupe I par rapport au groupe A (HR = 0,52 ; IC95% [0,34 ;0,80]), avec les limites inhérentes à une analyse descriptive.

L'analyse exploratoire de la survie sans progression a suggéré une amélioration de la survie dans progression du groupe I par rapport au groupe A (HR = 0,64 ; IC95% [0,43 ;0,97]), avec les limites inhérentes à une analyse descriptive.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude TRIANGLE dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude TRIANGLE

Les données de tolérance de l'étude TRIANGLE présentées dans cet avis sont celles issues de l'analyse principale (date de gel des données du 09 mai 2024).

Les événements indésirables les plus fréquents

Parmi les EI de tous grades les plus fréquents ($\geq 25\%$ des patients) et rapportés dans au moins un des groupes A ou I, ont été :

- la neutropénie (**42,3 %** dans le groupe I, 51,3 % dans le groupe A+I et 41,0 % dans le groupe A),
- l'anémie (44,9 % dans le groupe I, 58,9 % dans le groupe A+I et **57,8 %** dans le groupe A),
- la thrombocytopénie (39,6 % dans le groupe I, 45,1 % dans le groupe A+I et **45,1 %** dans le groupe A),
- la neutropénie fébrile (14,0 % dans le groupe I, 35,6 % dans le groupe A+I et **26,5 %** dans le groupe A),

- les diarrhées (**38,2 %** dans le groupe I, 28,3 % dans le groupe A+I et 29,1 % dans le groupe A),
- les nausées (31,7 % dans le groupe I, 40,7 % dans le groupe A+I et **39,2 %** dans le groupe A),
- la fièvre (21,5 % dans le bras I, 34,9 % dans le groupe A+I et **33,2 %** dans le groupe A),
- l'inflammation des muqueuses (8,3 % dans le groupe I, 31,3 % dans le groupe A+I et **27,6 %** dans le groupe A),
- une numération plaquettaire diminuée (32,8 % dans le groupe I, 36,4 % dans le groupe A+I et **34,0 %** dans le groupe A),
- une diminution des neutrophiles (**25,7 %** dans le groupe I, 32,4 % dans le groupe A+I et 24,3 % dans le groupe A).

Les évènements indésirables graves (EIG)

Les proportions de patients ayant présenté des EIG ont été respectivement de 64,5 % et 67,6 % pour les groupes I et A+I, et avec une fréquence moindre de 45,9 % pour le groupe A (contrôle).

Parmi les EIG de tous grades les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) et rapportés dans au moins un des groupes A ou I, ont été :

- la pneumonie (**4,2 %** dans le groupe I, 9,5 % dans le groupe A+I et 3,0 % dans le groupe A),
- la neutropénie fébrile (**10,6 %** dans le groupe I, 14,2 % dans le groupe A+I et 7,1 % dans le groupe A),
- l'insuffisance rénale aiguë (**6,8 %** dans le groupe I, 5,5 % dans le groupe A+I et 5,2 % dans le groupe A).

Les évènements indésirables de grade ≥ 3

Les proportions de patients ayant présenté des EI de grade ≥ 3 ont été respectivement de 93,2 % et 97,5 % pour les groupes I et A+I, et de 93,3 % pour le bras groupe A (contrôle).

Les évènements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

La proportion de patients ayant arrêté le traitement par ibrutinib en raison d'évènements indésirables a été respectivement pour les groupes I et A+I de 23 % et 38,2 % Il s'agissait principalement ($\geq 2\%$) de cas de neutropénie, pneumonie, fibrillation auriculaire.

Les évènements indésirables ayant conduit au décès

La proportion de patients ayant rapporté des décès liés à un EI a été respectivement de 6/265 (2,3 %) et 15/275 (5,5 %) pour les groupes I et A+I, et de 11/268 (4,1 %) pour le bras groupe A (contrôle). Deux décès dans le groupe A+I ont été considérés liés à l'ibrutinib (mélanome malin et choc septique) et aucun décès n'a été considéré comme lié à l'ibrutinib dans le groupe I.

Evènement d'intérêt particulier

La proportion de patients ayant rapporté un évènement hémorragique majeur a été respectivement de 3,8 % et 4,0 % dans les groupes I et A+I et de 3,4 % dans le groupe A (contrôle).

	Groupe I (N = 265)	Groupe A+I (N = 275)	Groupe A (N = 268)
Patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	263 (99,2)	273 (99,3)	267 (99,6)
Evènements indésirables grade ≥ 3, n (%)	247 (93,2)	268 (97,5)	250 (93,3)
Evènements indésirables graves (EIG), n (%)	171 (64,5)	186 (67,6)	123 (45,9)
Dont grade ≥ 3, n (%)	146 (55,1)	158 (57,5)	105 (39,2)
Evènements indésirables ayant entraîné le décès, n (%)	6 (2,3)	15 (5,5)	11 (4,1)
Evènements indésirables ayant conduit à l'arrêt de l'ibrutinib	61 (23,0)	105 (38,2)	-

Décès

Un total de 127 décès a été observé dont 33 (12,3 %) décès dans le groupe I, 34 (12,5 %) décès dans le groupe A+I et 60 (22,3 %) décès observés dans le groupe A.

Les principales causes de décès ont été :

- la progression de la maladie (5,3 % dans le groupe I, 3,3 % dans le groupe A+I et 11,2 % dans le groupe A)
- les évènements indésirables (2,3 % dans le groupe I, 5,5 % dans le groupe A+I, et 4,1 % dans le groupe A),
- liées à la COVID-19 (1,5 % dans le groupe I, 1,8 % dans le groupe A+I et 0,7 % dans le groupe A).

3.3.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR d'IMBRUVICA (ibrutinib) (version 22.1, 02/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hémorragie – Hépatotoxicité (incluant l'insuffisance hépatique) – Fibrillation auriculaire – Tachyarythmies ventriculaires – Hypertension – Accident vasculaire cérébral ischémique – Insuffisance cardiaque – Infections (incluant la réactivation virale)
Risques importants potentiels	– Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) – Arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire et tachyarythmies ventriculaires exclus) – Autres tumeurs malignes (cancer de la peau non-mélanome exclu)
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients présentant une maladie cardiaque sévère

3.3.3 Données issues des PSUR

Dans le dernier PBRER fourni par le laboratoire couvrant la période du 13 novembre 2022 au 12 novembre 2023, sept risques sont présentés dont trois risques potentiels importants (troubles oculaires, troubles gastro-intestinaux sévères, et réactions cutanées sévères) et quatre autres risques présentés à la demande du PRAC de l'EMA : lymphohistiocytose hémophagocytaire, maladie cardiaque ischémique / infarctus du myocarde, déficience auditive, et arrêt cardiaque. Au final, ces risques ne figurent pas dans le PGR actuel (cf. Données issues du PGR ci-dessus).

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 étude supplémentaire n'est attendue dans l'indication concernée.

4. Discussion

La demande d'autorisation d'extension d'indication de IMBRUVICA (ibrutinib) en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS), repose sur une étude de phase III (étude TRIANGLE), de supériorité, randomisée (1 : 1 : 1), en ouvert, chez patients adultes atteints de LCM non précédemment traités.

En analyse post-hoc, le groupe expérimental I suggère sa supériorité par rapport au groupe A (groupe contrôle) sur la survie sans échec (SSE) avec un HR = 0,64 (ICbilatéral_{98,33%} [0,43 ; 0,95]), sur la base de résultats d'efficacité issus d'analyses complémentaires demandées par l'EMA (comparaison de I vs. A et test bilatéral).

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Une étude réalisée en ouvert avec de multiples amendements en cours d'étude ;
- Une démonstration basée sur des analyses *post-hoc*, qui ne prennent pas en compte les comparaisons multiples effectuées *a posteriori* et sans démarche hypothéticodéductive avec :
 - une hypothèse initiale de l'étude selon laquelle le groupe contrôle A était supposé supérieur au groupe expérimental I sans possibilité de démonstration formelle sur la supériorité du groupe I versus le groupe A (groupe contrôle) du fait d'une formulation unilatérale du test. Des analyses supplémentaires *post-hoc* avec un test bilatéral ont alors été réalisées pour répondre aux exigences d'une « démonstration » de supériorité du groupe I versus le groupe A par les autorités régulatrices (EMA). Les résultats disponibles reposent donc sur une analyse purement exploratoire *post-hoc* (et opposée à l'hypothèse initiale de l'essai) ;
 - le test de l'hypothèse initiale planifié avec un risque d'erreur de type I global unilatéral de 5%, ayant conduit à sous-estimer l'incertitude des intervalles de confiance fournis de façon unilatérale et permit le recrutement d'un échantillon de taille moindre qu'avec un test bilatéral effectué au même risque. Les résultats comprenant un test bilatéral global, à un niveau de significativité de 5% ainsi qu'un test unilatéral global à 2,5% sont basés sur des analyses supplémentaires *post hoc*s demandés par l'EMA.
- Une population d'analyse qui ne se base pas sur la population ITT mais qui a exclu des patients sans consentement après randomisation, soit 93 % de la population ITT.

- Un traitement d'entretien par rituximab qui a été introduit en cours d'étude (sans stratification à la randomisation) et dont la mise en œuvre dans la pratique clinique a été potentiellement hétérogène selon les pays. Parmi tous les patients randomisés, l'entretien par rituximab a été administré à 60 % des patients.
- Le choix discutable, à l'initiation de l'étude, de la survie sans événement comme critère de jugement principal et d'une survie globale et sans progression comme critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha (critères pourtant cliniquement pertinents dans cette pathologie grave) ;
- L'absence de démonstration sur la qualité de vie (non évaluée dans l'étude TRIANGLE).
- Un profil de toxicité marqué par des EI graves plus fréquents dans le groupe I par rapport au groupe A (64,5 % vs. 45,9 %) dont des EI ≥ 3 (55,1 % vs. 39,2 %). Une fréquence moindre des EI liés au décès dans le groupe A (4,1 %) par rapport au groupe I (2,3 %) avec numériquement deux décès dans le groupe A+I considérés comme liés au traitement par ibrutinib (mélanome malin et choc septique) et aucun dans le groupe I.

Compte tenu de l'absence de données de comparaison robustes d'efficacité, des données de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

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

La Commission de la Transparence considère que IMBRUVICA en association au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisolone (IMBRUVICA + R-CHOP) en alternance avec R-DHAP (ou R-DHAox) sans IMBRUVICA, suivi d'IMBRUVICA en monothérapie, représente une nouvelle option de traitement en première ligne pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non précédemment traité et qui seraient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS).

Compte tenu de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes versus la stratégie thérapeutique incluant l'autogreffe, la place de IMBRUVICA ne peut être précisée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau » dont l'incidence en France estimée à environ 900 nouveaux cas par an.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu du caractère *post-hoc* des analyses, ne prenant pas en compte les comparaisons multiples effectuées *a posteriori* et sans démarche hypothéticodéductive.
- Il s'agit d'un traitement de première ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne chez des patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité : en analyse *post-hoc*, le groupe expérimental I suggère sa supériorité par rapport au groupe A (groupe contrôle) sur la survie sans échec (SSE) avec un HR = 0,64 (IC_{bilatéral} 98,33% [0,43 ; 0,95]), sur la base de résultats d'efficacité issus d'analyses peu robustes,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie en l'absence de données,
 - de l'absence d'impact démontré 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) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de IMBRUVICA (ibrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une différence suggérée sur la survie sans échec (SSE) avec un HR = 0,64 (IC_{bilatéral} 98,33% [0,43 ; 0,95]) en analyse *post-hoc* de l'ibrutinib par rapport à l'autogreffe selon une hypothèse inverse à l'hypothèse initiale pré spécifiée au protocole et une reformulation du test (analyses multiples réalisées *a posteriori*) ;
- un traitement d'entretien par rituximab qui a été introduit en cours d'étude (sans stratification à la randomisation) ;
- l'absence de démonstration sur la survie sans progression et sur la survie globale (critères exploratoires) ;
- l'absence d'évaluation de la qualité de vie ;
- un profil de toxicité marqué par des événements indésirables (EI) graves plus fréquents dans le groupe ibrutinib [I] par rapport au groupe autogreffe [A] (64,5 % vs. 45,9 %) dont des EI de

grades ≥ 3 (55,1 % vs. 39,2 %). Une fréquence moindre des EI liés au décès dans le groupe I (2,3 %) par rapport au groupe A (4,1 %) ;

la Commission considère que IMBRUVICA (ibrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'autogreffe de cellules souches.

5.5 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA (ibrutinib) correspond aux patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) non préalablement traité et qui seraient éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AGCS).

L'incidence du LCM en France a été estimée à environ 900 nouveaux cas par an en 2018¹⁸.

Il s'agit d'une pathologie généralement symptomatique et agressive, d'évolution rapidement péjorative. Environ 15 % des patients sont initialement asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement agressif¹⁹, ce qui signifie qu'environ 85 % des patients, soit 765 patients, nécessitent une prise en charge thérapeutique immédiate.

Selon les données issues d'une étude rétrospective²⁰ basée sur les données du registre national des Pays-Bas, sur la période de 2001-2010, 65 % des patients atteints de LCM seraient inéligibles du fait de leur âge à l'AGCS (âge <65 ans), et 35 % de ces patients ont effectivement reçu une autogreffe dans le cadre du traitement du LCM, soit 268 patients.

Sur la base de ces données, la population cible peut être estimée à environ 270 patients par an.

La population cible est estimée à environ 270 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

¹⁹ Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. Blood. 21 août 2014;124(8):1288-95.

²⁰ Issa DE, van de Schans SAM, Chamuleau MED, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC, et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. Haematologica. avr 2015;100(4):525-33