

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 mai 2017***Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 mai 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 17 mai 2017****ibrutinib*****IMBRUVICA 140 mg, gélules**

Boite de 90 gélules (CIP : 34009 279 498 4 5)

Boite de 120 gélules (CIP : 34009 279 499 0 6)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01XE27 (Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire »

<p>ASMR</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du résultat en termes de survie sans progression désormais observé en faveur d'IMBRUVICA par rapport au temsirolimus, qui est un comparateur cliniquement pertinent, - malgré l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes IMBRUVICA et temsirolimus, - du besoin médical qui n'est que partiellement couvert, - et d'un profil de tolérance plus favorable d'IMBRUVICA par rapport au temsirolimus en termes d'événements indésirables de grade ≥ 3 avec un taux de 67,6% versus 87,1% respectivement, <p>la Commission considère que IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au temsirolimus dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>IMBRUVICA, en monothérapie, est une option thérapeutique préférentielle au temsirolimus dans la prise en charge des patients ayant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant.</p> <p>Les données disponibles ne permettent pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe de cellules souches hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 21/10/2014 Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01X27 Ibrutinib

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite une réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) d'IMBRUVICA dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire, sur la base essentiellement d'une étude de phase III (MCL3001¹) comparative versus temsirolimus.

En date du 17 juin 2015, dans le cadre de son inscription, la commission de la Transparence avait attribué un SMR important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, sur la base d'une étude de phase II (étude PCYC-1104-CA²) non comparative d'évaluation de l'efficacité d'ibrutinib chez 115 patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire.

IMBRUVICA, est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B, incluant le lymphome à cellules du manteau et la leucémie lymphoïde chronique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

¹ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016 ; 387:770-8.

² Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 ;369(6):507-16.

IMBRUVICA, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur³.

IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. »

04 POSOLOGIE

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

La posologie recommandée pour le traitement du LCM est de 560 mg (quatre gélules) une fois par jour.

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

[...]

Population particulière

Population âgée

Aucune adaptation posologique spécifique n'est requise chez les patients âgés (âge ≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée ont été traités dans les études cliniques d'IMBRUVICA. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min). Une hydratation doit être maintenue et le taux de créatinine sérique surveillé périodiquement. Administrer IMBRUVICA chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude conduite dans l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation de l'exposition à ibrutinib (voir rubrique 5.2). Pour les patients avec une insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 280 mg par jour (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh).

Maladie cardiaque sévère

Les patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études cliniques conduites avec IMBRUVICA.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible. »

³ Ancien libellé : « IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ». La commission n'a pas évalué l'indication dans son nouveau libellé en vigueur depuis le 25/08/2016.

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ». Son diagnostic repose sur l'immunophénotypage et la démonstration de la présence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14, avec surexpression de la cycline D1. 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 de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients⁴. L'âge médian des patients ayant un LCM serait compris entre 72 et 74 ans^{5,6} chez l'homme et chez la femme avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1). On estime à 659 le nombre de nouveaux cas de LCM en France en 2012⁷. Chez les patients en rechute et/ou réfractaires, les recommandations nationales⁴ et internationales^{8,9} mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Le traitement doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie, de la durée de la rémission de la ligne précédente ainsi que de ses traitements antérieurs. La chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée aux patients éligibles. La prise en charge des patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire repose sur des protocoles de polychimiothérapies plus ou moins associées au rituximab (R-CHOP¹⁰, R- bendamustine, R-DHAP¹¹, R-ICE¹², haute dose de cytarabine et cisplatine,...). Ces protocoles précèdent, chez les patients éligibles et répondeurs au traitement de rattrapage, une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. En cas de rechutes multiples, le bortezomib peut être proposé (hors AMM). A ce jour, les médicaments disposant d'une AMM spécifique dans le traitement du LCM en rechute et/ou réfractaire sont :

- l'ibrutinib,
- le temsirolimus positionné dans la stratégie thérapeutique en 3^{ème} ligne et plus¹³
- le lénalidomide : option thérapeutique dans la prise en charge des patients inéligibles à la greffe, utilisation uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible chez les patients présentant une charge tumorale élevée¹⁴ et dans le cadre d'un suivi étroit¹⁵. En l'absence de donnée comparative, le lénalidomide n'avait pu être positionné vis-à-vis de l'ibrutinib¹⁵.

En 2015¹⁶, IMBRUVICA en monothérapie avait été positionné dans la stratégie thérapeutique du LCM en rechute ou réfractaire en tant que traitement de recours. En rechute ou chez les patients réfractaires aucun traitement ne permettant réellement la guérison, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

⁴ Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009
[http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf)

⁵ Leux C, Maynadié M, Troussard X et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol* 2014 ; 93 : 1327-33.

⁶ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire 2013, 88 p.

⁷ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2013.

⁸ Dreyling M, Geisler C, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3:iii83-92

⁹ National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2. 2015.

¹⁰ Rituximab + cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

¹¹ Rituximab + dexaméthasone, cytarabine et cisplatine

¹² Rituximab + ifosfamide, carboplatine et etoposide

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence TORISEL. 27 janvier 2010.

¹⁴ Une charge tumorale élevée a été définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence REVLIMID. 08 mars 2017.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence IMBRUVICA. 17 juin 2015.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La prise en charge des patients ayant un LCM en R/R repose sur des protocoles de polychimiothérapies ± rituximab (R-CHOP, R- bendamustine, R-DHAP, R-ICE, haute dose de cytarabine et cisplatine,...). Ces protocoles précèdent, chez les patients éligibles et répondeurs au traitement de rattrapage, une chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. En cas de rechutes multiples, le bortezomib peut être proposé (hors AMM). Deux autres médicaments disposent d'une AMM spécifique dans le traitement du LCM en R/R : lénalidomide et temsirolimus (en 3^{ème} ligne et plus).

DCI (spécialité) Laboratoire	CPT*	Indication ¹⁷	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Pris en charge
Temsirolimus (TORISEL) solution pour perfusion <i>Pfizer</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire	27/01/2010 (extension d'indication)	Important	Au vu des données disponibles, la Commission considère que TORISEL apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.	Oui ¹⁸
Lénalidomide (REVLIMID) gélule <i>Celgène</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire ¹⁹	08/03/2017 (extension d'indication)	Important	Compte tenu : - d'un gain modeste observé sur la survie sans progression en faveur de REVLIMID par rapport à des mono-chimiothérapies qui ne figurent plus dans la prise en charge actuelle, - et en l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes REVLIMID et mono-chimiothérapie, avec l'observation de décès dans les 20 premières semaines de traitement numériquement plus importants dans le groupe REVLIMID, la Commission considère que REVLIMID en monothérapie, n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) dans le traitement des patients adultes présentant un LCM en rechute ou réfractaire.	Non dans le LCM ²⁰

¹⁷ Pour les indications AMM complètes : cf RCP.

¹⁸ Médicament réservé à l'usage hospitalier.

¹⁹ Extension d'indication en date du 08/07/2016.

²⁰ Uniquement inscrit sur la liste collectivités.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le cadre des rechutes de LCM ou chez les patients réfractaires, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être curative et permettre des rémissions à long terme. Elle est proposée aux patients éligibles (âge, comorbidité, ...).

► Conclusion

Les comparateurs d'IMBRUVICA cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge de l'indication LCM	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Ecosse, Espagne, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal, Suisse	Oui	R/R
Finlande, Norvège, Angleterre* et Pays de Galles, Suède	Evaluation en cours	-

LCM : lymphome à cellules du Manteau, R/R : Rechute ou réfractaire.

* Financement via le CDF (Cancer Drug Fund) depuis le 16/01/2015.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juin 2015 (Inscription sécurité sociale et agrément aux collectivités)
Indication	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire. IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.
SMR (libellé)	Important dans les indications de l'AMM.
ASMR (libellé)	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée. IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2016 (extension d'indication thérapeutique)
Indication	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
SMR (libellé)	- Important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation.
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la quantité d'effet observée chez des patients prétraités (le nombre médian de lignes antérieures de traitement était égal à 2), - de l'absence d'alternative validée par une AMM, - du profil de tolérance, La Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	8 février 2017 (extension d'indication thérapeutique)
Indication	En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
SMR (libellé)	Important dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » Insuffisant dans l'extension d'indication « En monothérapie, 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 »
ASMR (libellé)	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'efficacité versus chlorambucil sur la survie sans progression, - mais l'absence de comparaison directe à un comparateur cliniquement pertinent, - la méta-analyse de comparaison indirecte qui ne permet pas de positionner l'ibrutinib, vis-à-vis de ses comparateurs cliniquement pertinents, - son profil de tolérance caractérisé notamment par la survenue d'événements hémorragiques, la Commission considère que la monothérapie par IMBRUVICA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement de la LLC chez les patients non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose qui comprend les médicaments cités au chapitre 06.1.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'avis de la Commission du 17 juin 2015 reposait sur une étude de phase II (étude PCYC-1104-CA²¹) non comparative d'évaluation de l'efficacité d'ibrutinib chez 115 patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire. A l'inclusion, 49% (n=54) des patients avaient un score de risque élevé selon le sMIPI²² et 72% (n=80) avaient une maladie à un stade avancé (atteinte extraganglionnaire et/ou médullaire). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3. Après un suivi médian de 15,3 mois, le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 67,6% dont 20,7% de réponse complète et 46,8% de réponse partielle. La durée médiane de la réponse (complète ou partielle) a été de 17,5 mois. Après un suivi médian de 26,7 mois, le bénéfice a été confirmé en termes de taux de réponse globale (66,7% dont 22,5% de réponse complète). La médiane de survie sans progression a été de 13 mois et celle de la survie globale de 22,5 mois. Aucune donnée comparative versus temsirolimus (TORISEL), comparateur avec AMM, n'était alors disponible.

Pour étayer sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III (MCL3001)²³ **Erreur ! Signet non défini.** ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib comparativement au temsirolimus chez les patients atteints de LCM en R/R et ayant reçu au moins un traitement précédent. Le laboratoire a également fourni un addendum portant sur des données uniquement exploratoires issues du suivi à long terme de l'étude avec un gel de la base au 31 janvier 2017 (non présentées ci-après en raison de leur caractère exploratoire).

Le rapport final de synthèse de l'ATU de cohorte d'ibrutinib, couvrant la période du 28/04/2014 au 21/11/2014, est disponible (cf. paragraphe 09.3).

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus temsirolimus

Type d'étude		Etude de phase III, multicentrique ²⁴ , randomisée, ouverte, contrôlée par rapport au temsirolimus.
Date, durée		Entre le 3 décembre 2012 et le 22 avril 2015
Objectifs de l'étude	Principal	Evaluer l'efficacité d'ibrutinib comparativement au temsirolimus en termes de survie sans progression (PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères de Cheson 2007 ²⁵ du « <i>revised response criteria for malignant lymphoma</i> » chez les patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire.
	Secondaires	Evaluer : <ul style="list-style-type: none">• le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle)• la survie globale et le taux de survie à 1 an• la durée de réponse• le délai jusqu'au traitement suivant• la tolérance• La qualité de vie (« <i>Patient Reported Outcomes</i> » ou PRO) selon les échelles FACT-Lym (« <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> ») et EuroQol (EQ-5D-5L)

²¹ Wang ML, Rule S, Martin P *et al.* Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013 ;369(6):507-16.

²² "Simplified MCL International Prognostic Index"

²³ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M *et al.* Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016 ; 387:770-8.

²⁴ Europe (98 dont 7 sites en France), Corée du Sud, Brésil, Canada, Taïwan, Colombie, Mexique.

²⁵ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-86.

Population	Patients présentant un diagnostic confirmé de LCM en rechute ou réfractaire (R/R) suite à au moins un traitement de chimiothérapie contenant du rituximab.
Schéma de l'étude	<p>3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eligibilité : jusqu'à 30 jours avant l'administration de la 1^{ère} dose de traitement • Traitement : entre l'administration de la 1^{ère} dose de traitement à J1 du 1^{er} cycle et la fin de la dernière visite prévue dans les 30 jours après la dernière dose de traitement • Post-traitement : entre l'arrêt du traitement et le décès du patient, la date de perdu de vue, le retrait de consentement ou la fin de l'étude <p>Après amendement au protocole (en date du 30/07/2014), les patients traités par temsirolimus et présentant une progression de la maladie confirmée par le comité de revue indépendant étaient éligibles à un changement de bras de traitement et ont été traités par ibrutinib jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou fin de l'étude.</p> <p>Critères d'éligibilité au changement de bras de traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression de la maladie confirmée par le CRI après un traitement par temsirolimus • Paramètres hématologiques dans les limites suivantes <ul style="list-style-type: none"> ○ Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 750/\text{mm}^3$ indépendamment d'un traitement par facteur de croissance ○ Taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ indépendant d'un support transfusionnel • Paramètres biochimiques dans les limites suivantes <ul style="list-style-type: none"> ○ ASAT ou ALAT $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) ○ Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la LSN (sauf si l'augmentation de la bilirubine était due à un syndrome de Gilbert ou d'origine non hépatique) ○ Créatinine sérique $\leq 2,0$ LSN • Absence d'antécédents d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne dans les 6 mois précédant le changement de bras de traitement • Ne nécessitant pas de traitement anticoagulant par la warfarine ou un AVK équivalent ou par un puissant inhibiteur du CYP3A4/5
Traitements étudiés	<p>Randomisation (ratio 1 : 1) dans l'un des groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib 560 mg par jour per os en continu • Temsirolimus par voie intraveineuse (posologie recommandée par l'AMM) <ul style="list-style-type: none"> ○ 175 mg à J1, J8 et J15 du 1^{er} cycle puis ○ 75 mg à J1, J8 et J15 des cycles suivants de 21 jours <p>poursuivi jusqu'à progression de la maladie (ou rechute si le patient avait atteint une réponse complète) ou toxicité inacceptable.</p> <p>Randomisation des patients stratifiée selon les facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de lignes de traitement précédentes (1 ou 2 vs. ≥ 3) • Score MIP1²² simplifié (risque faible [0-3], risque intermédiaire [4-5] et risque élevé [6-11])
Principaux critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés ≥ 18 ans • Diagnostic de LCM revu et validé par un laboratoire centralisé avant la randomisation <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnostic d'un laboratoire local comprenant une évaluation morphologique et une expression de la cycline D1 associé à un marqueur des cellules B (CD19, CD20 ou PAX5) et CD5 ou t(11 ; 14) évaluée par cytogénétique, FISH ou PCR ; ○ En cas de rapport d'un laboratoire local non disponible, le diagnostic devait être confirmé par un laboratoire centralisé sur la base des critères précités • Patients précédemment traités par au moins une immuno-chimiothérapie. Les lignes de traitement étaient définies par l'administration de traitements en monothérapie ou en association, séparée par une progression de la

		<p>maladie ou un intervalle sans traitement > 6 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechute documentée ou progression de la maladie après le traitement précédent • Indice fonctionnel de l'ECOG²⁶ 0 ou 1 • Paramètres hématologiques dans les limites suivantes <ul style="list-style-type: none"> ○ NAN $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$ indépendamment d'un traitement par facteur de croissance ○ Taux de plaquettes $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ou $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ en cas d'envahissement de la moelle osseuse ○ Taux d'hémoglobine $\geq 8\ \text{g/dL}$ indépendant d'un support transfusionnel • Paramètres biochimiques dans les limites suivantes <ul style="list-style-type: none"> ○ ASAT ou ALAT $\leq 3\ \text{LSN}$ ○ Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la LSN (sauf si l'augmentation de la bilirubine était due à un syndrome de Gilbert ou d'origine non hépatique) ○ Créatinine sérique $\leq 2,0\ \text{LSN}$ ○ Taux de cholestérol à jeun $\leq 350\ \text{mg/dL}$ ○ Taux de triglycérides à jeun $\leq 400\ \text{mg/dL}$ <p><u>Critères de non inclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement précédent par nitrosourées dans les 6 semaines, chimiothérapie dans les 3 semaines, anticorps anti-cancéreux dans les 4 semaines, anticorps monoclonaux conjugués à des radio-isotopes ou des toxines dans les 10 semaines, radiothérapie externe ou traitement expérimental dans les 3 semaines ou chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant la randomisation • Traitement précédent par tlemsolimimus, autre inhibiteur de la protéine mTOR, ibrutinib ou autre inhibiteur de la BTK • Lymphome touchant le système nerveux central • Antécédents d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne dans les 6 mois précédant la première dose de traitement de l'étude • Traitement anticoagulant par la warfarine ou un AVK équivalent ou par un puissant inhibiteur du CYP3A4/5 • Infection connue par le VIH, infection active par le VHB ou VHC ou toute infection systémique active non contrôlée nécessitant un traitement anti-infectieux par voie IV
		Critères de jugement
Secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse globale évalué par un CRI : pourcentage de patients ayant atteint soit une réponse partielle (RP) soit une réponse complète (RC) au moment où avant l'initiation du traitement antinéoplasique ultérieur (critères de Cheson 2007²⁷) • Survie globale : durée en mois entre la date de la randomisation et la date de décès toutes causes confondues • Taux de survie à 1 an : pourcentage de patients en vie 1 an après la randomisation • Durée de la réponse : durée en mois pendant laquelle le critère de réponse partielle (RP) ou complète (RC) était rempli, selon le 1^{er} des critères remplis jusqu'à la date de survenue d'une rechute ou d'une progression de la maladie ou d'un décès objectivement documenté • Délai jusqu'à la réponse (complète ou partielle) : délai en mois entre la date de randomisation et la date de réponse initiale documentée • Délai jusqu'au traitement suivant : délai en mois entre la date de la randomisation et la date de début du traitement 	

²⁶ Eastern Cooperative Oncology Group

²⁷ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:579-86.

	<ul style="list-style-type: none"> • Délai jusqu'à aggravation du score de l'échelle FACT-Lym : délai en mois entre la randomisation et la date du début de l'aggravation des symptômes. Une aggravation des symptômes était définie comme une diminution de 5 points du score par rapport à l'inclusion • Survie sans progression 2 (PFS2) : délai en mois entre la date de randomisation et la date de survenue de l'événement au cours du second traitement (événement défini comme la progression de la maladie évaluée par l'investigateur après le second traitement, le décès toutes causes confondues ou le début du second traitement en cas d'absence de progression de la maladie) • Variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'EQ-5D-5L lors de chaque évaluation post-inclusion • Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Un effectif de 280 patients était nécessaire (140 patients par groupe) pour démontrer, avec une puissance de 85% (seuil unilatéral de significativité de 2,5%), une différence en termes de survie sans progression entre les 2 groupes de traitement avec un HR=0,64, sur la base d'un test de log-rank stratifié et en prenant les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisation (ratio 1 : 1) entre les 2 groupes (ibrutinib et temsirolimus) • Minimum de 178 événements de survie sans progression
Méthode d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse principale de la survie sans progression (évaluée par le CRI) par un test de log-rank stratifié selon les 2 facteurs de stratification à la randomisation. Le HR et son IC 95% étaient calculés selon un modèle de régression de Cox stratifié selon les 2 mêmes critères. • Critères secondaires d'efficacité : avec un seuil bilatéral de significativité de 5% de manière hiérarchique séquentielle : 1) ORR 2) OS, etc. L'ensemble des hypothèses était testé uniquement si la significativité statistique était atteinte pour le critère principal et le critère secondaire précédent. Le taux de survie aux points d'intérêt était comparé en utilisant le test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel estimant l'OR et son IC 95%. La survie globale et le délai jusqu'au traitement suivant étaient testés en utilisant la même méthode statistique que pour la PFS. • Taux de survie à 1 an et délai jusqu'à aggravation du score de l'échelle FACT-Lym : méthode de Kaplan-Meier. • Statistiques descriptives pour le délai jusqu'à la réponse, la durée de réponse et les critères de qualité de vie.
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Population ITT : Ensemble des patients randomisés. • Population PP : Ensemble des patients de la population ITT à l'exception de ceux avec une observance au traitement < 75%, une violation des critères d'inclusion ou de non inclusion de l'étude et ayant reçu un mauvais traitement. Si > 95% des patients de la population ITT étaient inclus dans la population PP, aucune analyse n'était réalisée sur la population PP. • Population de tolérance : Ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. • Population cross-over : Ensemble des patients ayant permuté de groupe de traitement et reçu au moins une dose d'ibrutinib.

Résultats

A la date du 22 avril 2015 (analyse principale), 280 patients (139 dans le groupe ibrutinib et 141 dans le groupe temsirolimus) étaient inclus dans l'étude (population ITT), avec un suivi médian de 20,0 mois (19,4 ; 20,6).

Tableau 1 : Répartition des patients

	ibrutinib	temsirolimus	Total
Population ITT, n (%)	139	141	280
Patients n'ayant pas reçu de traitement	0	2 (1,4%)	2 (0,7%)
Patients en cours de traitement	65 (46,8%)	15 (10,6%)	80 (28,6%)
Patients ayant arrêté le traitement	74 (53,2%)	124 (87,9%)	198 (70,7%)
Principale cause d'arrêt du traitement, n (%)			
Progression de la maladie ou rechute	55 (39,6%)	58 (41,1%)	113 (40,4%)
EI	9 (6,5%)	36 (25,5%)	45 (16,1%)
Décès	6 (4,3%)	8 (5,7%)	14 (5,0%)
Perdu de vue	0	0	0
Grossesse	0	0	0
Décision de l'investigateur ou du sponsor	0	6 (4,3%)	6 (2,1%)
Refus de poursuivre le traitement	4 (2,9%)	16 (11,3%)	20 (7,1%)

A la date de l'analyse principale, 66 patients (47,5%) du groupe ibrutinib et 78 patients (55,3%) du groupe temsirolimus ont arrêté l'étude. La cause principale d'arrêt de l'étude a été le décès pour 59 patients (42,4%) du groupe ibrutinib et 63 patients (44,7%) du groupe temsirolimus.

La principale cause d'arrêt de traitement a été la progression de la maladie ou la rechute, observées en proportion comparable dans le groupe ibrutinib et dans le groupe temsirolimus. Une proportion plus faible de patients a arrêté le traitement dans le groupe ibrutinib pour cause d'EI (6,5% versus 25,5%).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les 2 groupes (Tableau 2). La majorité des patients était des hommes (74,3%). L'âge médian était de 68 ans [34 ; 88]. Parmi ces patients, 83 (29,6%) présentaient un LCM réfractaire, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas présenté au moins une réponse partielle à la suite du dernier traitement précédent l'inclusion. Cent quarante-neuf (149) patients (53,4%) présentaient au moins une tumeur mesurant ≥ 5 cm. Près de la moitié des patients (47,9%) avait un risque intermédiaire de progression selon le sMIPI.

Les patients inclus dans l'étude présentaient un nombre médian de traitements précédents de 2,0 [1,0 ; 9,0]. Une proportion importante de patients avait une pathologie avancée.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141	Total N=280
Age, années			
Moyenne \pm ET	66,7 (8,7)	67,1 (9,8)	66,9 (9,3)
Médiane (intervalle)	67,0 (39 ; 84)	68,0 (34 ; 88)	68,0 (34 ; 88)
Hommes, n (%)	100 (71,9%)	108 (76,6%)	208 (74,3%)
Caucasiens, n (%)	115 (82,7%)	129 (91,5%)	244 (87,1%)
Statut fonctionnel ECOG, n (%)			
0	67 (48,2%)	67 (47,5%)	134 (47,9%)
1	71 (51,1%)	72 (51,1%)	143 (51,1%)
2	1 (0,7%)	2 (1,4%)	3 (1,1%)
Ancienneté du diagnostic de la maladie, mois			
Moyenne \pm ET	49,98 (42,71)	51,17 (33,60)	50,58 (38,33)
Médiane (intervalle)	38,90 (4,2 ; 298,7)	46,23 (2,7 ; 159,8)	42,56 (2,7 ; 298,7)
Type histologique			
Blastoïde	16 (11,5%)	17 (12,1%)	33 (11,8%)
Diffus	56 (40,3%)	61 (43,3%)	117 (41,8%)
Nodulaire	38 (27,3%)	40 (28,4%)	78 (27,9%)
Autre	9 (6,5%)	5 (3,5%)	14 (5,0%)
Inconnu	20 (14,4%)	18 (12,8%)	38 (13,6%)

	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141	Total N=280
Masse ganglionnaire (diamètre le plus large), n (%)			
< 5 cm	64 (46,4%)	66 (46,8%)	130 (46,6%)
≥ 5 cm	74 (53,6%)	75 (53,2%)	149 (53,4%)
≥ 10 cm	22 (15,9%)	26 (18,4%)	48 (17,2%)
Masse tumorale, cm³			
Moyenne ± ET	60,79 (70,00)	66,31 (72,44)	63,58 (71,17)
Médiane (intervalle)	32,72 (1,7 ; 440,9)	40,74 (1,4 ; 347,7)	36,48 (1,4 ; 440,9)
Score simplifié MIPI, n (%)			
Risque faible (1-3)	44 (31,7%)	42 (29,8%)	86 (30,7%)
Risque intermédiaire (4-5)	65 (46,8%)	69 (48,9%)	134 (47,9%)
Risque élevé (6-11)	30 (21,6%)	30 (21,3%)	60 (21,4%)
Nombre de traitements précédents			
Moyenne ± ET	2,1 (1,4)	2,2 (1,3)	2,2 (1,3)
Médiane (intervalle)	2,0 (1 ; 9)	2,0 (1 ; 9)	2,0 (1 ; 9)
1-2, n (%)	95 (68,3%)	93 (66,0%)	188 (67,1%)
3-5, n (%)	41 (29,5%)	45 (31,9%)	86 (30,7%)
> 5, n (%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)	6 (2,1%)
Type d'indication, n (%)			
Maladie en rechute ^a , n (%)	103 (74,1%)	94 (66,7%)	197 (70,4%)
Maladie réfractaire ^b , n (%)	36 (25,9%)	47 (33,3%)	83 (29,6%)
Pathologie à un stade avancé, n (%)			
Oui			
Envahissement de la moelle osseuse	66 (47,5%)	85 (60,3%)	151 (53,9%)
Pathologie extranodulaire	83 (59,7%)	85 (60,3%)	168 (60,0%)

a : Une maladie en rechute était définie comme une rechute ou une progression de la maladie après avoir atteint au moins une réponse partielle lors du traitement précédant l'entrée dans l'étude.

b : Une maladie réfractaire était définie comme un échec à l'atteinte d'au moins une réponse partielle au cours du traitement précédant l'entrée dans l'étude.

L'ensemble des patients randomisés avait précédemment été traité par du rituximab (critère d'inclusion).

Tableau 3 : Traitements précédents

Traitements précédents, n (%)	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141	Total N=280
Chirurgie liée au cancer	39 (28,1%)	33 (23,4%)	72 (25,7%)
Radiothérapie	26 (18,7%)	26 (18,4%)	52 (18,6%)
Systémique	139 (100,0%)	141 (100,0%)	280 (100,0%)
Rituximab	138 (99,3%)	141 (100,0%)	279 (99,6%)
Alkylant	138 (99,3%)	140 (99,3%)	278 (99,3%)
Vincalcaloïde	128 (92,1%)	127 (90,1%)	255 (91,1%)
Anthracycline	129 (92,8%)	123 (87,2%)	252 (90,0%)
Cytarabine	67 (48,2%)	75 (53,2%)	142 (50,7%)
Greffe de cellules souches	33 (23,7%)	33 (23,4%)	66 (23,6%)
Bortezomib	30 (21,6%)	20 (14,2%)	50 (17,9%)
Analogue de la purine	23 (16,5%)	26 (18,4%)	49 (17,5%)
Lenalidomide	8 (5,8%)	7 (5,0%)	15 (5,4%)

Tous les patients du groupe temsirolimus et 139/141 patients du groupe ibrutinib ont reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude. La durée médiane de traitement dans le groupe ibrutinib était de 14,39 mois versus 3,02 mois dans le groupe temsirolimus. Les patients du groupe ibrutinib ont reçu 21 cycles de traitement en médiane versus 5 cycles dans le groupe temsirolimus. Des traitements ultérieurs ont été reçus par 31,7% des patients du groupe ibrutinib et 58,2% du groupe temsirolimus. Les traitements ultérieurs les plus fréquemment utilisés dans les 2 groupes étaient le rituximab (15,1% dans le bras ibrutinib et 25,5% dans le bras temsirolimus), la bendamustine (10,8% et 15,6% respectivement), le cyclophosphamide (8,6% et 13,5%) et la cytarabine (7,2% et 11,3%). Un total de 32 patients (22,7%) dans le groupe temsirolimus a reçu ibrutinib comme traitement ultérieur (dont 23 dans le cadre de la permutation de groupe prévue au

protocole). Une greffe de cellules souches a été réalisée chez un patient (0,7%) du groupe ibrutinib et quatre (2,8%) du groupe temsirolimus après arrêt du traitement de l'étude.

Résultat sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse principale, 52,5% des patients du bras ibrutinib et 78,7% du bras temsirolimus ont présenté une progression de la maladie ou sont décédés. La médiane de PFS était de 14,6 mois dans le groupe ibrutinib comparativement à 6,2 mois dans le groupe temsirolimus, avec une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès en faveur du groupe ibrutinib : HR=0,43 ; IC 95% [0,32 ; 0,58] ; p<0,0001.

Tableau 4 : Survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT)

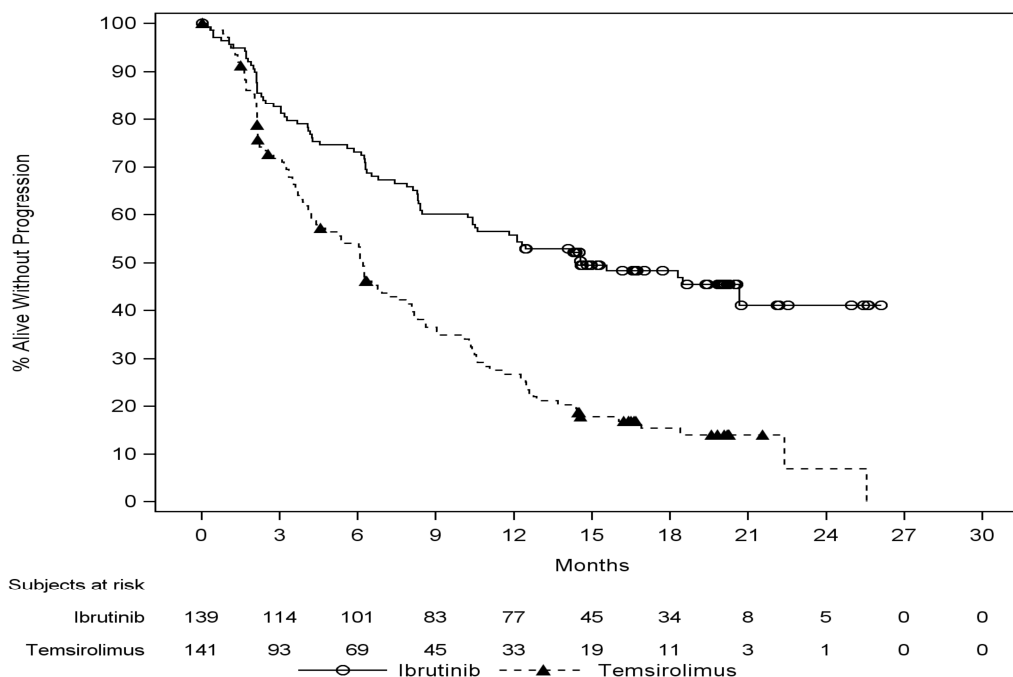
Survie sans progression	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141
Événements, n (%)		
Progression de la maladie ou décès	73 (52,5%)	111 (78,7%)
Censurés lors du cut-off	66 (47,5%)	30 (21,3%)
Survie sans progression, mois^a		
Quantile 25% (IC 95%)	4,5 (3,1 ; 6,8)	2,2 (2,1 ; 3,5)
Médiane (IC 95%)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2 ; 7,9)
Quantile 75% (IC 95%)	NE (NE, NE)	12,5 (10,3 ; 14,6)
Taux de PFS estimé, %		
6 mois (IC 95%)	73% (65%; 80%)	54% (45%; 62%)
12 mois (IC 95%)	56% (47% ; 64%)	27% (19%; 35%)
18 mois (IC 95%)	48% (40% ; 57%)	15% (10%; 23%)
24 mois (IC 95%)	41% (29% ; 52%)	7% (1%; 22%)
Hazard Ratio (IC 95%)^c	0,43 (0,32 ; 0,58)	
p^b	< 0,0001	

a : Sur la base d'un modèle de Kaplan-Meier.

b : Calcul du HR basé sur un modèle de régression de Cox stratifié par les facteurs de randomisation. Un HR < 1 indique un résultat en faveur d'ibrutinib.

c : Calcul du p basé sur un modèle de log Rank stratifié par les facteurs de randomisation.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT)



Les résultats de l'analyse principale sur la survie sans progression ont été confirmés dans l'ensemble des analyses de sensibilité.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

• Réponse globale

Le taux de réponse globale (partielle et complète) déterminé par le CRI était statistiquement supérieur dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe temsirolimus : 71,9% versus 40,4% ($p < 0,0001$), OR=3,98 ; IC95% [2,38 ; 6,65] ; $p < 0,0001$. Le taux de réponse complète était supérieur dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe temsirolimus (18,7% vs 1,4%).

Tableau 5 : Taux de réponse globale évalué par le CRI (population ITT)

Taux de réponse globale	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141
Meilleure réponse, n (%)		
Réponse complète (RC)	26 (18,7%)	2 (1,4%)
Réponse partielle (RP)	74 (53,2%)	55 (39,0%)
Maladie stable	15 (10,8%)	43 (30,5%)
Progression de la maladie	15 (10,8%)	23 (16,3%)
Non évaluable	7 (5,0%)	17 (12,1%)
Pas d'évidence de maladie	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Réponse globale (RC ou RP), n (%)	100 (71,9%)	57 (40,4%)
Odds Ratio (IC 95%)^a	3,98 (2,38 ; 6,65)	
p^b	<0,0001	

a : Odds Ratio estimé par le test de Mantel-Haenszel stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement.

b : Calcul du p à partir d'un test de Chi2 stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement.

• Survie globale

A la date de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte dans le groupe ibrutinib et était de 21,3 mois dans le groupe temsirolimus.

Tableau 6 : Survie globale (population ITT)

Survie globale	ibrutinib N=139	temsirolimus N=141
Statut des patients, n (%)		
Décès	59 (42,4%)	63 (44,7%)
Censurés	80 (57,6%)	78 (55,3%)
Survie globale (mois)^a		
Quantile 25% (IC 95%)	9,2 (6,2 ; 12,4)	6,4 (4,0 ; 8,6)
Médiane (IC 95%)	NE (18,6 ; NE)	21,3 (13,0 ; NE)
Quantile 75% (IC 95%)	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
HR (IC 95%)^b	0,76 (0,53 ; 1,09)	
p^c	0,1324	

a : Sur la base d'un modèle de Kaplan-Meier.

b : Calcul du HR basé sur un modèle de Cox stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement. Un HR < 1 indique un résultat en faveur d'ibrutinib.

c : Calcul du p basé sur un test de log Rank stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement.

Un pourcentage plus élevé de patients a bénéficié d'un traitement ultérieur par antinéoplasique systémique dans le groupe temsirolimus (58,2%) versus 31,7% dans le groupe ibrutinib. Parmi ces patients, 32 (22,7%) ont reçu ibrutinib comme traitement ultérieur (dont 23 dans le cadre d'une permutation de groupe prévue au protocole).

• Délai jusqu'au traitement suivant

A la date de l'analyse principale, le délai jusqu'au traitement suivant était supérieur dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe temsirolimus : HR=0,37 ; IC 95% [0,25 ; 0,53] ; $p < 0,0001$. Le délai médian jusqu'au traitement suivant n'était pas encore atteint dans le groupe ibrutinib et était de 11,6 mois dans le groupe temsirolimus.

Tableau 7 : Délai jusqu'au traitement suivant (population ITT)

Délai jusqu'au traitement suivant	ibrutinib N=139	temsirrolimus N=141
Patients ayant reçu un traitement suivant, n (%)	44 (31,7%)	82 (58,2%)
Patients censurés, n (%)	95 (68,3%)	59 (41,8%)
Délai jusqu'au traitement suivant (mois)^a		
Quantile 25% (IC 95%)	10,4 (5,8 ; 14,7)	4,9 (3,4 ; 6,0)
Médiane (IC 95%)	NE (NE ; NE)	11,6 (8,0 ; 13,3)
Quantile 75% (IC 95%)	NE (NE ; NE)	22,0 (16,4 ; NE)
HR (IC 95%)^b	0,37 (0,25 ; 0,53)	
p^c	< 0,0001	

a : Sur la base d'un modèle de Kaplan-Meier.

b : calcul du HR basé sur un modèle de Cox stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement. Un HR < 1 indique un résultat en faveur d'ibrutinib.

c : Calcul du p basé sur un test de log Rank stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement.

- **Délai jusqu'à aggravation du score de l'échelle FACT-Lym**

Une proportion inférieure de patients du groupe ibrutinib (26,6%) a montré une aggravation des symptômes comparativement aux patients du groupe temsirolimus (51,8%).

Tableau 8 : Délai jusqu'à aggravation du score de l'échelle FACT-Lym (population ITT)

Délai jusqu'à aggravation du score de l'échelle FACT-Lym	ibrutinib N=139	temsirrolimus N=141
Statut des patients, n (%)		
Aggravation	37 (26,6%)	73 (51,8%)
Censurés	102 (73,4%)	68 (48,2%)
Délai jusqu'à aggravation (semaines)^a		
Quantile 25% (IC 95%)	19,4 (9,4 ; 65,4)	5,1 (3,4 ; 6,3)
Médiane (IC 95%)	NE (81,1 ; NE)	9,7 (7,3 ; 15,3)
Quantile 75% (IC 95%)	NE (NE ; NE)	45,4 (30,3 ; NE)
Taux estimé de patients sans événement, % (IC 95%)		
12 semaines	83% (75% ; 89%)	49% (38% ; 58%)
24 semaines	72% (63% ; 80%)	36% (26% ; 46%)
36 semaines	71% (62% ; 79%)	31% (22% ; 41%)
48 semaines	70% (60% ; 78%)	23% (14% ; 34%)
72 semaines	65% (53% ; 75%)	18% (9% ; 29%)
HR (IC 95%)^b	0,27 (0,18 ; 0,41)	
p^c	< 0,0001	

a : Sur la base d'un modèle de Kaplan-Meier.

b : Calcul du HR basé sur un modèle de Cox stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement. Un HR < 1 indique un résultat en faveur d'ibrutinib.

c : Calcul du p basé sur un test de log Rank stratifié par le score simplifié MIPI et les lignes précédentes de traitement

09.2 Qualité de vie

Un pourcentage supérieur de patients a présenté une amélioration des symptômes (≥ 5 points par rapport à l'inclusion) mesurée par le score de l'échelle FACT-Lym dans le groupe ibrutinib (61,9%) comparativement au groupe temsirolimus (35,5%). Le délai médian jusqu'à l'amélioration cliniquement significative du score de l'échelle FACT-Lym était inférieur dans le bras ibrutinib (6,3 semaines ; IC 95% [3,6 ; 9,7]) comparativement au bras temsirolimus (57,3 semaines ; IC 95% [15,3 ; 107,7]).

A l'inclusion, la valeur moyenne d'utilité EQ-5D-5L était de 0,7 [ET : 0,2] pour les 2 groupes et la valeur moyenne de l'échelle visuelle analogique (EVA) comparable (66,6 [ET : 19,3] dans le groupe ibrutinib et 64,5 [ET : 21,9] dans le groupe temsirolimus). Une amélioration du score EVA était observée au cours du temps dans le groupe ibrutinib alors qu'il demeurait constant au cours du temps dans le groupe temsirolimus.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues de l'étude clinique versus temsirolimus

L'exposition au traitement des patients du groupe ibrutinib était plus de 4 fois supérieure à celle des patients du groupe temsirolimus (exposition médiane respectivement de 14,4 mois et 3,0 mois), malgré une durée de traitement jusqu'à progression dans les deux groupes.

Les taux de patients ayant rapporté un événement indésirable était du même ordre.

Tableau 9 : Tolérance générale de l'étude MCL3001 (population de tolérance)

Population de tolérance	ibrutinib N=139	temsirolimus N=139
Tout EI, n (%)	138 (99,3%)	138 (99,3%)
Grade ≥ 3	94 (67,6%)	121 (87,1%)
Lié au traitement	115 (82,7%)	133 (95,7%)
Tout EIG, n (%)	67 (48,2%)	80 (57,6%)
Grade ≥ 3	63 (45,3%)	68 (48,9%)
Lié au traitement	29 (20,9%)	53 (38,1%)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	18 (12,9%)	41 (29,5%)
EI ayant mené au décès, n (%)	15 (10,8%)	11 (7,9%)

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients) dans le groupe ibrutinib étaient la diarrhée (28,8%), la toux (22,3%) et la fatigue (22,3%) et dans le groupe temsirolimus : thrombocytopénie (56,1%), anémie (43,2%), diarrhée (30,9%), fatigue (28,8%), neutropénie (25,9%), épistaxis (23,7%), toux (22,3%), œdème périphérique (22,3%), nausée (21,6%), fièvre (20,9%) et stomatite (20,9%).

Le seul EI rapporté avec une fréquence $\geq 10\%$ dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe temsirolimus était les spasmes musculaires (respectivement 18,7% et 2,9%). Les EI rapportés avec une fréquence $\geq 10\%$ dans le groupe temsirolimus comparativement au groupe ibrutinib étaient : anémie, thrombocytopénie, neutropénie, épistaxis, asthénie, stomatite, hyperglycémie, inflammation des muqueuses, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.

Les EI considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 82,7% des patients du groupe ibrutinib et chez 95,7% des patients du groupe temsirolimus.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$ des patients) dans le groupe ibrutinib étaient : diarrhée et fatigue. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$ des patients) dans le groupe temsirolimus étaient : thrombocytopénie, neutropénie, fatigue, anémie, diarrhée, stomatite, asthénie et hyperglycémie.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI de grade ≥ 3 était inférieur dans le groupe ibrutinib (67,6%) comparativement au groupe temsirolimus (87,1%). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ des patients de l'un des groupes de traitement) étaient des EI hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie et anémie. Des cas de pneumonies de grade ≥ 3 ont été rapportées chez 7,9% des patients du groupe ibrutinib et 6,5% des patients du groupe temsirolimus.

Des décès au cours du traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 24 patients (17,3%) du groupe ibrutinib et 15 patients (10,8%) du groupe temsirolimus.

Tableau 10 : Décès survenus dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement (population de tolérance)

	ibrutinib N=139	Temsirolimus N=139
Décès survenus dans les 30 jours après la dernière dose de traitement, n (%)	24 (17,3%)	15 (10,8%)
Cause principale de décès		
Progression de la maladie	15 (10,8%)	7 (5,0%)
Evénement indésirable	9 (6,5%)	8 (5,8%)
Inconnue	0	0
Autre	0	0

La cause la plus fréquente de décès dans le groupe ibrutinib a été la progression de la maladie (15 patients, 10,8%).

Un EI grave a été rapporté chez 48,2% des patients du groupe ibrutinib et 57,6% des patients du groupe temsirolimus.

Des saignements majeurs²⁸ ont été rapportés chez 10,1% des patients du groupe ibrutinib et 6,5% des patients du groupe temsirolimus. Des saignements de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 7,2% des patients du groupe ibrutinib et 5,0% du groupe temsirolimus.

Des EI hématologiques ont été rapportés chez 36,0% des patients du groupe ibrutinib et 71,2% des patients du groupe temsirolimus. Des infections ont été rapportées chez 69,8% des patients du groupe ibrutinib et 71,2% des patients du groupe temsirolimus. La fibrillation auriculaire (FA) était, tous grades confondus, l'événement cardiaque le plus fréquemment rapporté dans les 2 groupes de traitement : 4,3% dans le groupe ibrutinib (6 patients [3,6%], 5 EI de grade ≥ 3) et 2,2% dans le groupe temsirolimus (3 patients [1,4%], 2 EI de grade ≥ 3).

9.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les 3 premiers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) de l'ibrutinib, couvrant les périodes du 21 octobre 2014 au 20 avril 2015, du 21 avril 2015 au 20 octobre 2015 et du 13 novembre 2015 au 12 mai 2016, précédemment examinés par la Commission dans son avis du 08 février 2017.

9.3.3 Données issues du RCP

« Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 981 patients traités par IMBRUVICA dans trois études cliniques de phase 2 et quatre études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance.

Les effets indésirables survenant le plus fréquemment (≥ 20 %) ont été diarrhée, neutropénie, hémorragie (par exemple ecchymose), douleur musculo-squelettique, nausées, rash, et pyrexie. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été neutropénie, pneumonie, thrombopénie et neutropénie fébrile. »

²⁸ Les saignements majeurs étaient définis comme tout saignement grade ≥ 3 , grave ou tout saignement du système nerveux central de tous grades.

9.3.4 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques européen d'IMBRUVICA, incluant des mesures de minimisation des risques de routine, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : leucostase, hémorragie, syndrome de lyse tumorale, hépatotoxicité (incluant insuffisance hépatique), cancer cutané non mélanomateux, pneumopathies intersticielles,
- risques potentiels : interactions médicamenteuses, anémie, neutropénie, thrombopénie, infections, arythmies cardiaques, troubles gastro-intestinaux sévères, autres malignités, hypersensibilité, tératogénicité, troubles oculaires, insuffisance rénale, hypertension

Les informations manquantes sont : utilisation hors AMM en pédiatrie, utilisation durant l'allaitement, utilisation chez des patients avec une maladie cardiaque sévère, utilisation chez des patients avec une atteinte rénale sévère, utilisation chez des patients avec une atteinte hépatique sévère et utilisation au long cours (> 2 ans).

09.4 Données d'utilisation en ATU

Parmi les patients atteints de LCM et inclus dans l'ATU de cohorte, la plupart était des hommes (n=115, 73,2%), avec un âge médian de 71 ans [43 ; 89]. La médiane d'ancienneté de la maladie était de 4,1 ans [0,0 ; 18,6]. Les patients avaient précédemment reçu une médiane de 3 lignes de traitement [1 ; 10], avant de recevoir un traitement par ibrutinib. Les traitements précédents comprenaient des protocoles d'immuno-chimiothérapie tels que R-CHOP, R-MINICHOP et/ou R-DAHP, R-DHAOX, R-DHAC pour respectivement 69,5% et 64,3% des patients. Une proportion de 30,5% des patients (n=47) avaient reçu précédemment du temsirolimus. En outre, 54 patients avaient reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques, majoritairement autologue.

Au moins une évaluation de suivi a été reçue par le laboratoire pour 117 patients atteints de LCM, dont 106 patients pour lesquels une évaluation des données d'efficacité du traitement par ibrutinib était disponible.

Avec un suivi médian de 2,6 mois (80 jours), la meilleure réponse au traitement rapportée était :

- Taux de réponse globale (n=83 ; 78,3%)
- Réponse complète (n=23 ; 21,7%)
- Réponse partielle (n=48 ; 45,3%)
- Réponse partielle + lymphocytose (n=12 ; 11,3%)
- Maladie stable (n=15 ; 14,2%)
- Progression de la maladie (n=8 ; 7,5%)

Entre décembre 2013 et avril 2014 (période d'ATU nominative), 4 arrêts de traitement définitifs ont été rapportés dont les causes étaient : événement indésirable (n=1), décès (n=2), manque d'efficacité (n=1). Entre 2014 et novembre 2014 (période d'ATU de cohorte), 29 arrêts de traitement définitifs ont été rapportés dont les causes étaient : progression de la maladie (n=14), événement indésirable (n=3), refus du patient de poursuivre le traitement (n=1), décès (n=11).

09.5 Résumé & discussion

Une étude²⁹ de phase III (MCL3001) a évalué l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib en comparaison au temsirolimus, chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire ayant reçu un nombre médian de traitements précédents de 2,0 [1,0 ; 9,0]. Le temsirolimus fait partie des comparateurs cliniquement pertinents, même s'il n'est pas fréquemment utilisé en France (30,5% des patients suivis par le biais de l'ATU avaient reçu du temsirolimus contre plus de 60% des patients qui avaient reçu des protocoles d'immuno-chimiothérapie). Dans l'étude, 280 patients ont été randomisés avec un ratio 1 : 1 entre les 2 groupes.

²⁹ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016 ; 387:770-8.

A la date de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) était de 14,6 mois dans le groupe ibrutinib et de 6,2 mois dans le groupe temsirolimus, soit une différence absolue de 8,4 mois en faveur du groupe ibrutinib avec un HR=0,43 ; IC 95% [0,32 ; 0,58] ; $p < 0,0001$.

L'analyse des critères de jugement secondaires a mis en évidence une amélioration du taux de réponse globale (71,9% dans le groupe ibrutinib versus 40,4% dans le groupe temsirolimus, $p < 0,0001$), une absence de mise en évidence d'une différence statistiquement significative en termes de survie globale avec une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe ibrutinib versus 21,3 mois dans le groupe temsirolimus (NS) avec un suivi médian de 20 mois. La Commission regrette l'absence de mise en évidence d'une différence statistiquement significative en termes de survie globale en faveur d'ibrutinib.

Les résultats observés sur les échelles de qualité de vie étaient en faveur de l'ibrutinib. S'agissant d'une étude ouverte, la Commission s'interroge sur l'impact de ce biais sur les résultats observés et notamment sur le suivi des patients dans les 2 groupes.

Les taux de patients ayant rapporté un événement indésirable étaient du même ordre dans les 2 groupes. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients) dans le groupe ibrutinib étaient la diarrhée, la toux et la fatigue et dans le groupe temsirolimus : thrombocytopénie, anémie, diarrhée, fatigue, neutropénie, épistaxis, toux, œdème périphérique, nausée, fièvre et stomatite.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI de grade ≥ 3 était inférieur dans le groupe ibrutinib (67,6%) comparativement au groupe temsirolimus (87,1%). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés par plus de 10% des patients de l'un des groupes de traitement étaient de type hématologique. La Commission relève que la survenue d'événements hémorragiques et le fait que les anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA représentent des freins à son utilisation, en particulier chez le sujet âgé. L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA qui doit être évitée avec des inhibiteurs/inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est une autre contrainte à prendre en compte.

On ne dispose pas de résultats en termes d'impact sur l'organisation des soins, en lien notamment avec l'administration par voie orale d'IMBRUVICA.

09.6 Programme d'études

Une étude de phase III (MCL3002), randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo et évaluant l'efficacité et la tolérance d'ibrutinib en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est actuellement en cours chez les patients atteints de LCM nouvellement diagnostiqués (résultats attendus en 2018).

Le LCM est une maladie agressive qui se caractérise par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes fréquentes et itératives. Au diagnostic, la majorité des patients présente une forme avancée de la maladie et nécessite une mise sous traitement immédiate.

En 1^{ère} ligne, chez les patients éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la prise en charge repose sur un traitement associant rituximab à une polychimiothérapie intensive (ex : à base d'aracytine à forte dose) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Lorsque la greffe n'est pas réalisable (âge, comorbidités, refus, ...), les recommandations préconisent notamment l'instauration du protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-bendamustine (rituximab, bendamustine) considéré comme moins agressif, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab seul (hors AMM). Le bortézomib est une nouvelle option, pour ces patients, approuvée en 2015, en association avec le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (VR-CAP).

Chez les patients en rechute, les recommandations nationales⁴ et internationales^{8,9} mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Le traitement doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie, de la réponse et de la durée de la rémission de la ligne précédente ainsi que des traitements antérieurs.

La chimiothérapie intensive, avec greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée aux patients éligibles. Lorsqu'elle n'est pas possible, les alternatives sont les polychimiothérapies, plus ou moins associées au rituximab, ainsi que bortézomib (hors AMM), ibrutinib, lénalidomide et temsirolimus.

Les recommandations de la Société Française d'Hématologie⁴ (SFH), datant de 2009, indiquent plusieurs options thérapeutiques : monothérapie sans rituximab (dont fludarabine, thalidomide, temsirolimus, ibrutinib et bortézomib) ainsi que les polychimiothérapies plus ou moins associées au rituximab (R-lenalidomide, R-thalidomide, R-bendamustine).

L'ESMO⁸ mentionne les protocoles R-BAC et R-CHOP ; l'ajout du rituximab étant recommandé lorsque la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6-12 mois. L'ESMO mentionne également le temsirolimus, bortézomib, ibrutinib et le lenalidomide.

Les recommandations NCCN⁹ citent le lénalidomide, plus ou moins associé au rituximab, comme une alternative thérapeutique sans toutefois hiérarchiser les différentes possibilités de traitement. Ibrutinib est également mentionné, en précisant que « le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant et chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire ».

Place de IMBRUVICA

IMBRUVICA, en monothérapie, est une option thérapeutique préférentielle au temsirolimus dans la prise en charge des patients ayant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire, dans le respect des contraintes liées à son profil de tolérance, notamment pour les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant.

Les données disponibles ne permettent pas de répondre à la question du taux de succès d'une éventuelle greffe de cellules souches hématopoïétiques après traitement par IMBRUVICA.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du résultat en termes de survie sans progression désormais observé en faveur de IMBRUVICA par rapport au temsirolimus, qui est un comparateur cliniquement pertinent,
- malgré l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes IMBRUVICA et temsirolimus,
- du besoin médical qui n'est que partiellement couvert,
- et d'un profil de tolérance plus favorable de IMBRUVICA par rapport au temsirolimus en termes d'événements indésirables de grade ≥ 3 avec un taux de 67,6% versus 87,1% respectivement,

la Commission considère que IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au temsirolimus dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

011.2 Population cible

La population cible d'IMBRUVICA est représentée par les patients ayant un LCM en R/R. Le nombre de nouveaux cas de LCM en France était estimé à 659 en 2012. La quasi-totalité des patients atteints de LCM présente une rechute et/ou est réfractaire dès la première ligne de traitement. Selon les experts, environ 75% des patients sont candidats à un traitement ultérieur.

Estimation

En conséquence, la population cible d'IMBRUVICA dans le traitement des patients adultes atteints d'un LCM en R/R, est estimée à un maximum de 500 nouveaux cas par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La présentation en flacon de 120 gélules est adaptée à la posologie recommandée pour le traitement du LCM, à savoir 4 gélules (560 mg) une fois par jour.