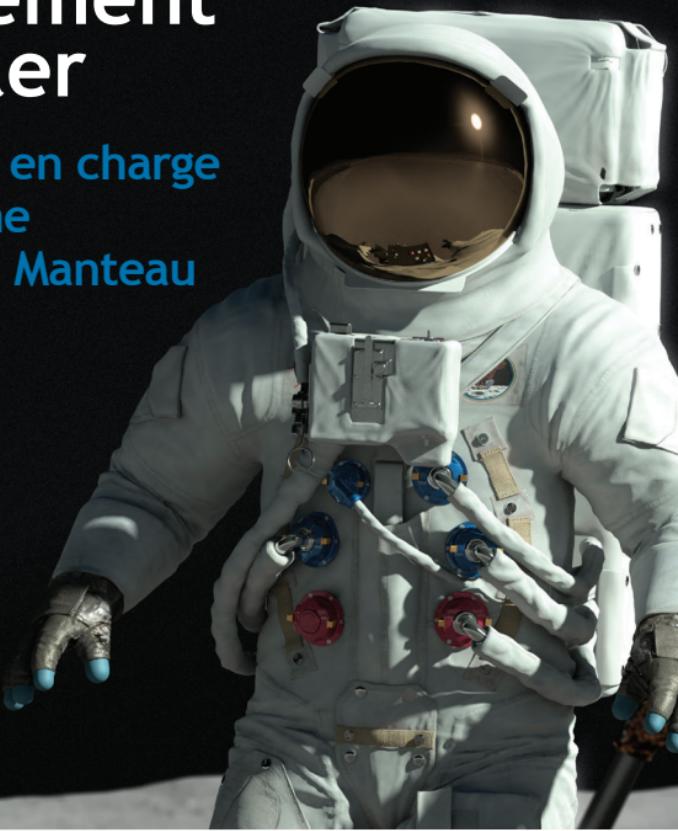


Découvrez jusqu'où le traitement peut aller

dans la prise en charge
du Lymphome
à Cellules du Manteau
(LCM)



TraITEMENT DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'UN LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU (LCM) EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE.**

imbruvica®
(ibrutinib) gélules

1^{er} inhibiteur puissant de la Tyrosine Kinase de Bruton*



Prix Galien
France et USA 2015 ***

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE**** : IMBRUVICA® EN MONOTHÉRAPIE EST UN TRAITEMENT DE RECOURS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE.

*1^{er} à avoir obtenu une AMM

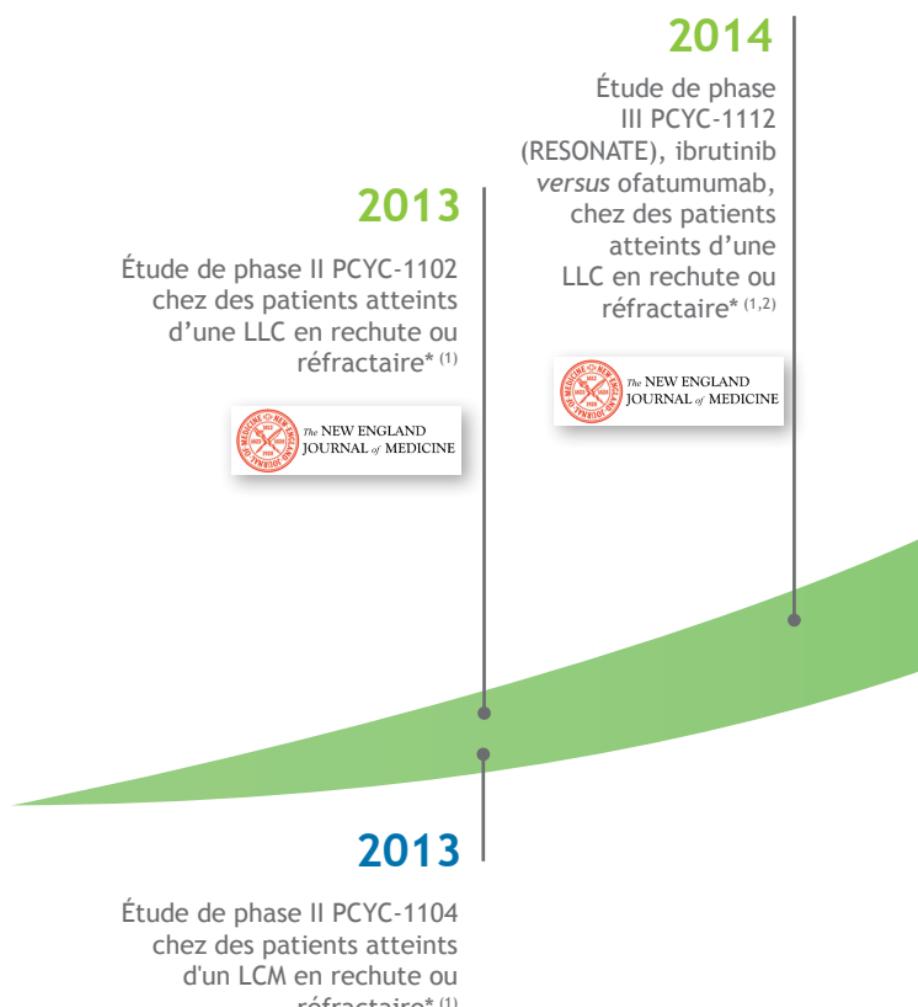
**Indication non remboursable à la date du 22/01/2016 (demande d'admission à l'étude). Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale suite à l'ATU accordée du 17/02/2014 au 21/11/2014

***Prix obtenu le 28 octobre 2015 aux USA et le 9 décembre 2015 en France

****Avis de la Commission de la Transparence de la HAS du 17/06/2015

L'EXPÉRIENCE IMBRUVICA®

Plus de 600 patients suivis dans
3 études dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
2 études dans le lymphome à cellules du manteau (LCM)



* Étude retenue dans le dossier d'AMM

** Étude non retenue dans le dossier d'AMM

¤ Prix obtenu le 28 octobre 2015 aux USA et le 9 décembre 2015 en France.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®

2015

Etude de phase II
chez des patients
atteints d'une
LLC présentant
une délétion 17p
et/ou une mutation
TP53 ** (3)

THE LANCET
Oncology

2015

Étude de phase
III, MCL-3001,
ibrutinib versus
temsirolimus,
chez des patients
atteints d'un LCM
en récidive ou
réfractaire ** (4)

THE LANCET



Prix Galien France et USA 2015 □

ÉTUDE DE PHASE II PCYC-1104

MÉTHODOLOGIE

Méthodologie de l'étude⁽⁵⁾

Les données présentées ici sont issues de l'étude Wang ML, et al. 2015.⁽⁵⁾ Cette étude décrit les résultats à plus long terme (suivi médian 26,7 mois) de l'étude Wang ML, et al. 2013 (PCYC-1104), retenue dans le dossier d'AMM.^(1,6)

Étude de phase II, non contrôlée, multicentrique et en ouvert.



Objectif

Évaluer la sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA® chez les patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire



Schéma de l'étude



* ORR : Overall Response Rate ; ** PFS : Progression Free Survival ; *** OS : Overall Survival ; **** ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ***** sMIPi : Simplified MCL International Prognostic Index

† Taux de réponse globale évalué selon les critères révisés du groupe de travail international (IWG) pour les lymphomes non-Hodgkinien (LNH).⁽⁵⁾

Les données de sécurité d'emploi correspondent aux données de tolérance de l'étude Wang ML, et al. 2015.⁽⁵⁾

§ Définie comme l'absence de réponse, au moins partielle, au dernier traitement avant l'entrée dans l'étude.



Critères d'analyse

- Critère principal d'efficacité : ORR* évalué par les investigateurs ^Y
- Critères secondaires d'efficacité :
 - Durée médiane de réponse
 - PFS**
 - OS***
- Analyse de la tolérance #



Caractéristiques des patients à l'inclusion ^(1,5,6)

- Âge médian : **68 ans** (40-84 ans)
- 77 % d'hommes et 92 % de caucasiens
- **55 %** des patients avaient déjà reçu ≥ 3 traitements antérieurs
- Nombre médian de traitements antérieurs : **3 (1-5 traitements)**:
 - 35 % des patients préalablement traités par une chimiothérapie à haute dose
 - 43 % du bortézomib
 - 24 % du lénalidomide
 - 11 % une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches
- **45 %** des patients présentaient une maladie réfractaire ^{\$}
- **39 %** des patients avec une maladie à forte masse tumorale (≥ 5 cm)
- **89 %** avec un indice de performance ECOG**** de **0 ou 1**
- **49 %** avec un score de risque élevé selon le **sMIP|*******
- **72 %** avec une maladie à un stade avancé (atteinte extranodale et/ou médullaire) à l'inclusion.

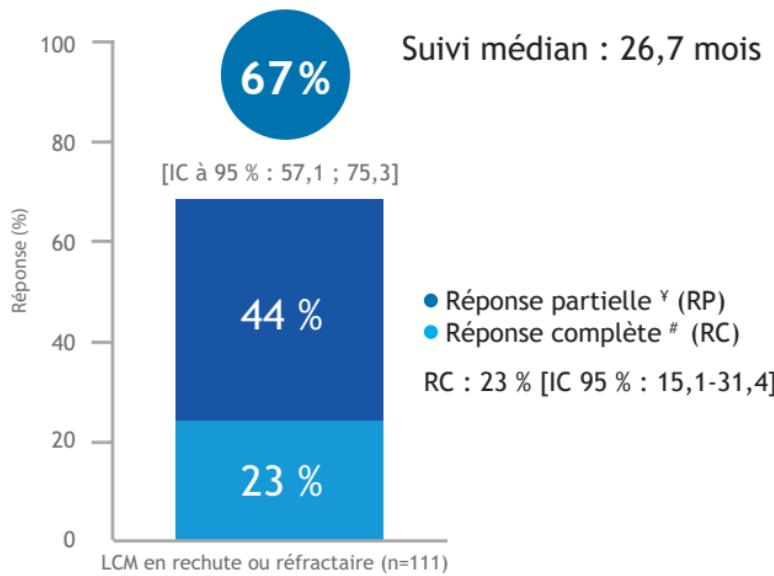
Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

ÉTUDE DE PHASE II PCYC-1104

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ
Critère principal : ORR

Taux de réponse globale de 67%⁽⁵⁾

Taux de réponse globale (ORR) évalué par le Comité de Revue Indépendant



Délai médian pour obtenir

- une réponse : 1,9 mois (1,4-13,7)
- une réponse complète : 5,5 mois (1,7-24,7)

^Y Réponse partielle : régression de la maladie mesurable et pas d'atteinte de nouveaux sites⁽⁷⁾

[#] Réponse complète : disparition de tous les signes de la maladie⁽⁷⁾
Critères révisés du groupe de travail international sur les lymphomes non-Hodgkiniens.

Lymphocytose associée

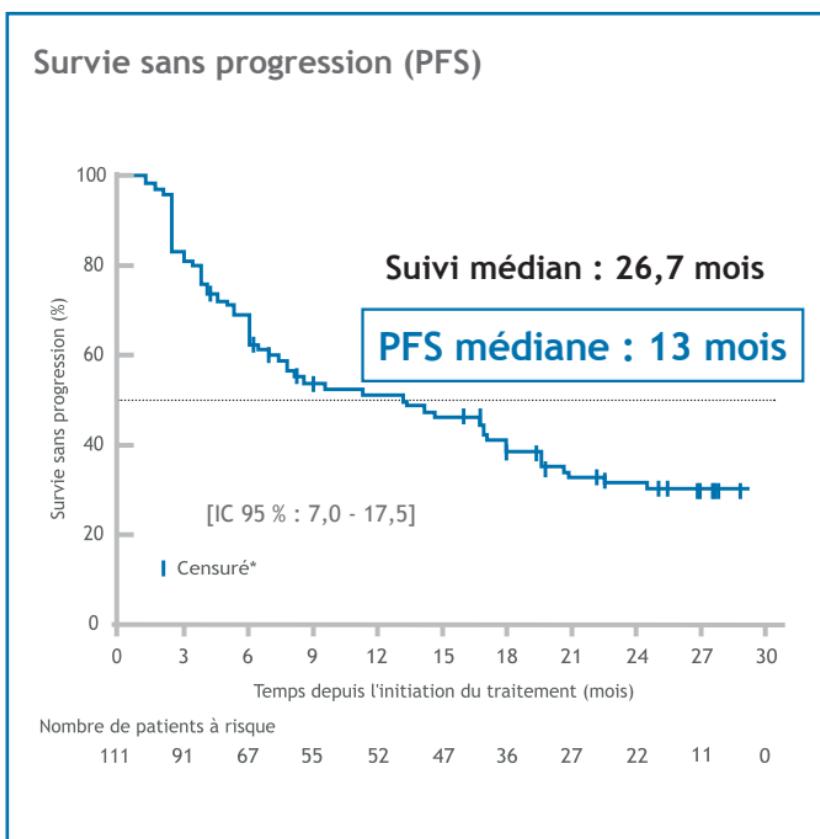
- Après l'instauration du traitement, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes (c'est-à-dire une augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'état initial et une numération $> 5\,000/\text{mm}^3$), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez environ un tiers des patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire traité par IMBRUVICA[®].⁽¹⁾
- Survenue en général pendant les toutes premières semaines de traitement par IMBRUVICA[®] (**délai médian de 1,1 semaines**).⁽¹⁾
- Résolution habituellement dans un **délai médian de 8,0 semaines**.⁽¹⁾

La lymphocytose ne doit pas être considérée comme indicative d'une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques comme l'anémie, la thrombocytopénie, la lymphadénopathie ou l'hépatosplénomégalie.^(1,8)

ÉTUDE DE PHASE II PCYC-1104

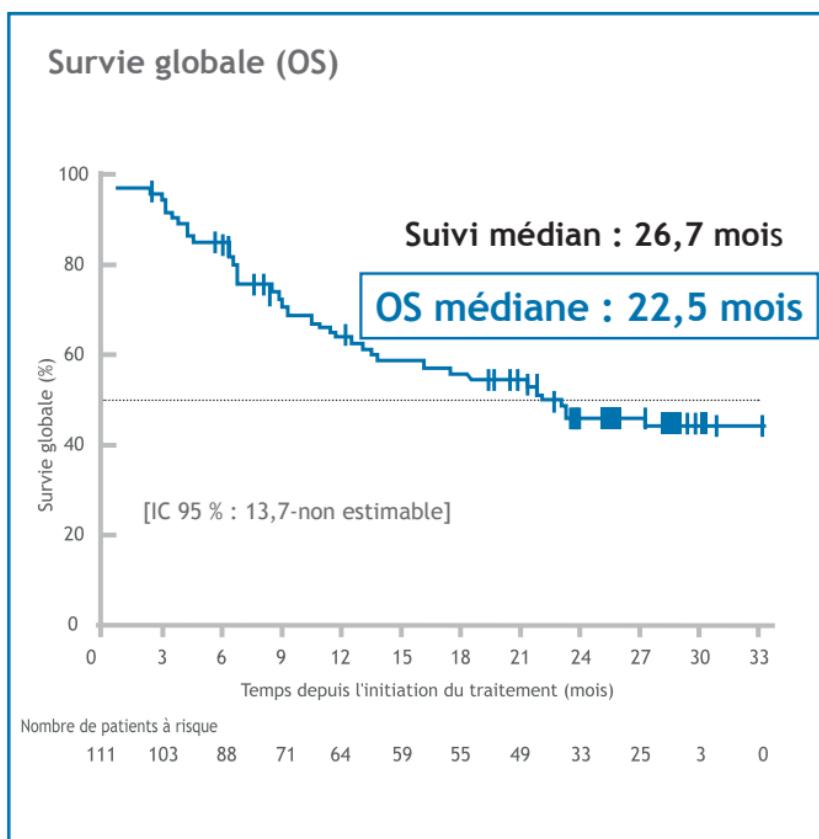
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ
Critères secondaires : PFS / OS

Une survie sans progression médiane de 13 mois⁽⁵⁾



* Dans cette analyse, les données concernant 1 patient qui a reçu un traitement anticancéreux postérieur avant la progression de la maladie ont été censurées au début de cette thérapie.⁽⁷⁾

Une survie globale médiane de 22,5 mois⁽⁵⁾



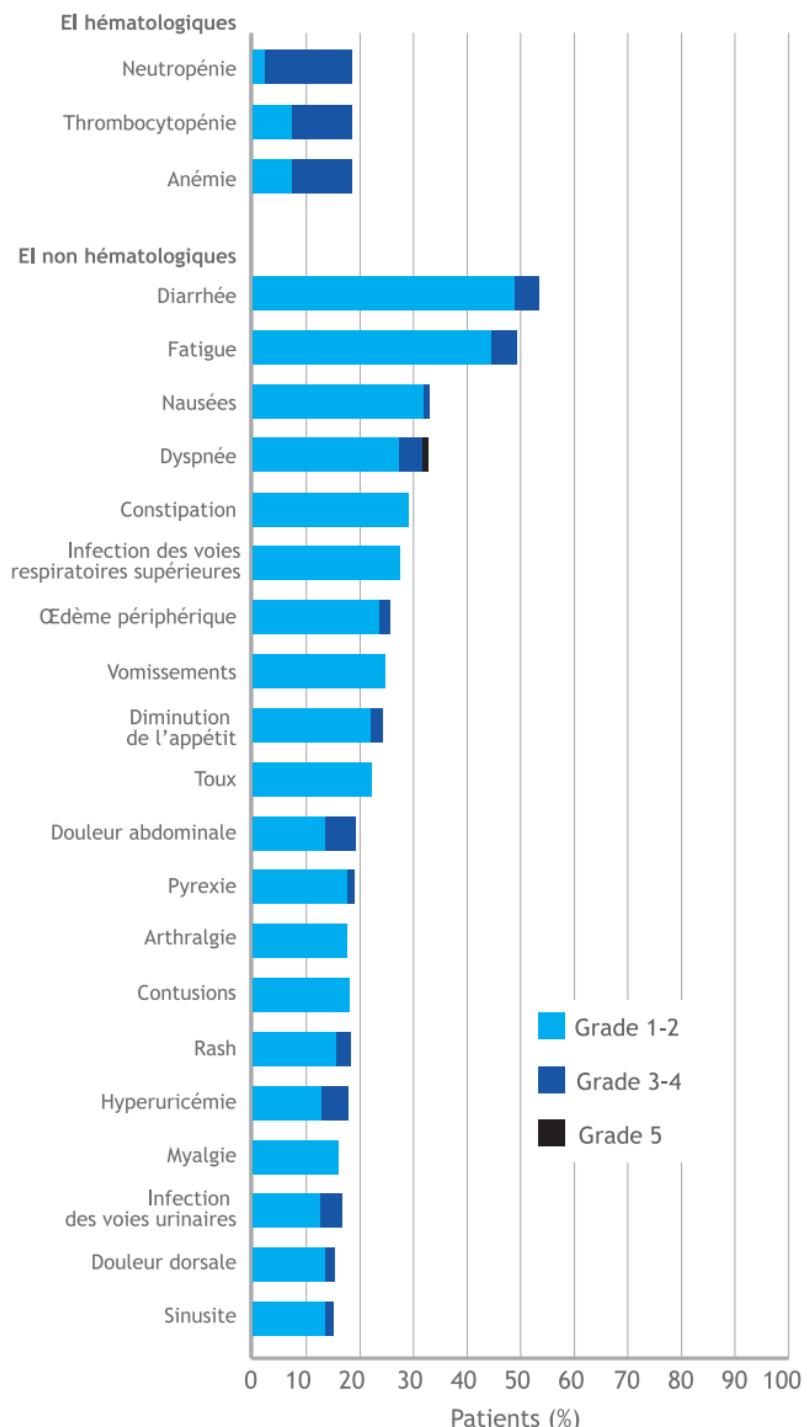
Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

ÉTUDE DE PHASE II PCYC-1104

DONNÉES DE TOLÉRANCE⁽⁵⁾

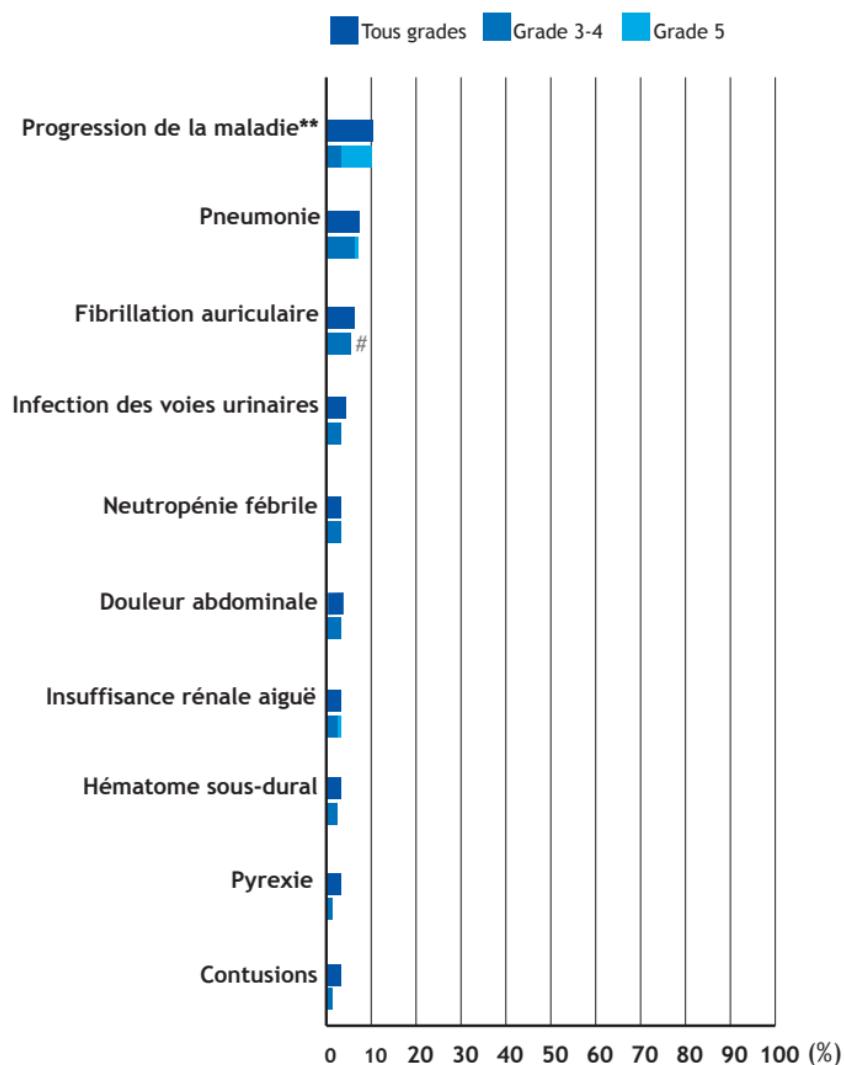
- **EI hématologiques**
 - Aucun EI hématologique n'a conduit à un arrêt de traitement par IMBRUVICA®.
 - Une réduction de dose a été observée dans 7 cas (6 %) de neutropénie.
- 18 patients (16 %) ont présenté des EI de grade 5 dans les 30 jours après l'arrêt du traitement par IMBRUVICA®.
- **Diarrhée :**
 - Prévalence importante dans les 6 premiers mois de traitement, aucun cas de diarrhée grave rapporté après 6 mois de traitement par IMBRUVICA®.
 - Une majorité de grade 1 (35 %).
 - Aucun cas de diarrhée n'a conduit à un arrêt de traitement par IMBRUVICA®.
- **Saignements : 50 % des patients**
 - Survenue des saignements de tous grades majoritairement dans les 6 premiers mois de traitement.
 - Épistaxis (11 %) et pétéchie (10 %).
 - Grade ≥ 3 : 6 % des patients (hématurie : 2 %, hématome sous-dural : 2 %).
- **Fibrillation auriculaire :**
 - Aucune fibrillation auriculaire de grade 4 ou 5.
 - 1 cas de réduction de dose liée à une fibrillation auriculaire de grade 3.
 - Aucun arrêt de traitement lié à la survenue de fibrillation auriculaire.
- **Seconde tumeur primitive** diagnostiquée chez 5 patients (5 %).
- **Syndrome de lyse tumorale** : 1 cas a été rapporté.

Évènements indésirables (EI) rapportés chez $\geq 15\%$ des patients



Pour une information complète sur les effets indésirables, se reporter à l'onglet « Tolérance générale » ou consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.⁽¹⁾

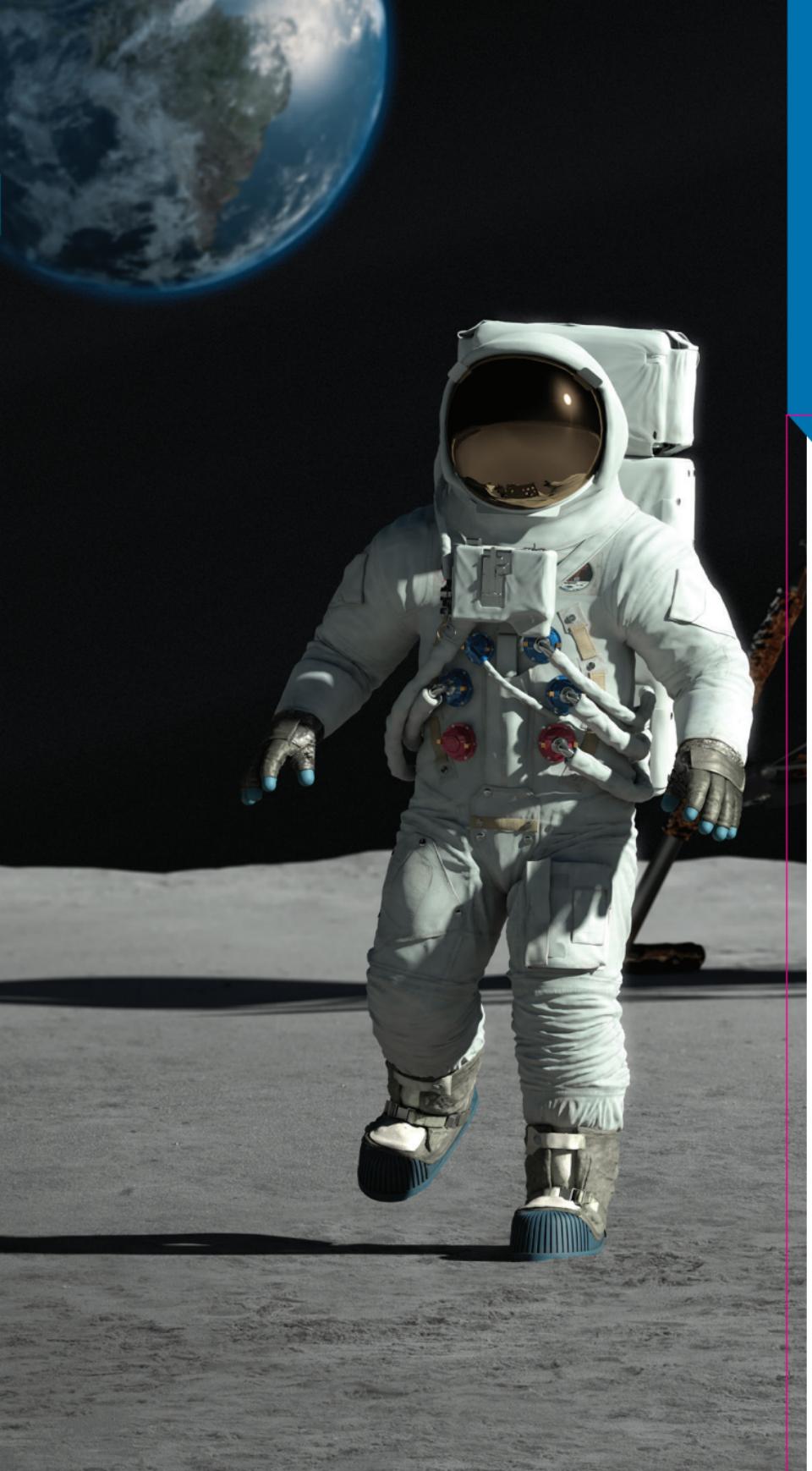
Évènements indésirables sévères* (≥ 2 % des patients) quelle qu'en soit la cause



* Les évènements indésirables sévères ont été mis à jour avec un temps de suivi médian de 26,7 mois.

** Le LCM a été rapporté en tant qu'évènement indésirable sévère par les investigateurs.

Un patient supplémentaire a eu une fibrillation auriculaire de grade 3 qui n'a pas été considérée comme un évènement indésirable sévère.



Pour une information complète sur les effets indésirables, se reporter à l'onglet « Tolérance générale » ou consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.⁽¹⁾

2015 ÉTUDE DE PHASE III MCL 3001⁽⁴⁾

MÉTHODOLOGIE

Étude randomisée : IMBRUVICA® versus temsirolimus

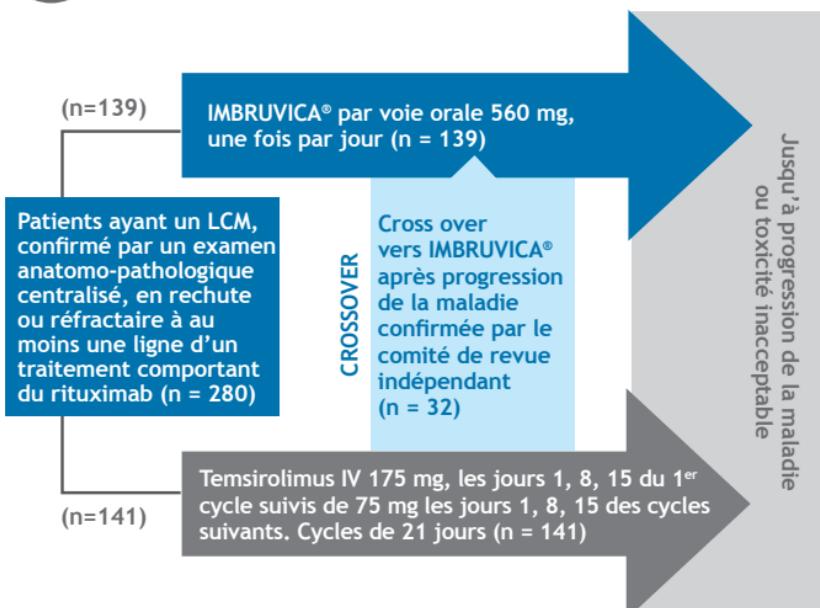
Les données présentées ici sont issues de l'étude Dreyling, et al. 2015.

Étude randomisée de phase III, internationale et en ouvert

Objectif

Évaluer l'efficacité et la tolérance d'IMBRUVICA® comparées à celles du temsirolimus chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire

Schéma de l'étude





Critères d'analyse

- **Critère principal :**
PFS évaluée en insu par le CRI* d'après les critères de Cheson révisés [¥]
- **Critères secondaires :**
 - ORR (complète ou partielle)
 - OS
 - Taux de survie à 1 an
 - Durée de réponse
 - Temps jusqu'au traitement suivant
 - Tolérance
 - Résultats rapportés par des patients (patients-reported outcomes, PRO)
 - Biomarqueurs et données pharmacocinétiques
 - Taux d'utilisation des ressources médicales
- **Analyse de la tolérance [#]**

* CRI : Comité de Revue Indépendant

[¥] Les patients vivants sans progression ont été censurés à la date de la dernière évaluation de la maladie, ceux vivants sans évaluation après l'évaluation initiale ont été censurés à la date de randomisation

[#] Les données de sécurité d'emploi correspondent aux données de tolérance de l'étude Dreyling, *et al.* 2015. ⁽⁴⁾

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

2015

ÉTUDE DE PHASE III MCL 3001 (4)

MÉTHODOLOGIE



Caractéristiques des patients à l'inclusion

	IMBRUVICA® (n = 139)	Tensirolin® (n = 141)
Âge médian	67 ans	68 ans
Sexe (hommes)	100 (72 %)	108 (77 %)
Indice fonctionnel de performance ECOG		
- 0	67 (48 %)	67 (48 %)
- 1	71 (51 %)	72 (51 %)
- 2	1 (1 %)	2 (1 %)
Grade du LCM à l'inclusion		
- I	3 (2 %)	2 (1 %)
- II	7 (5 %)	5 (4 %)
- III	17 (12 %)	14 (10 %)
- IV	112 (81 %)	120 (85 %)
Type histologique		
- Blastoïde	16 (12 %)	17 (12 %)
- Non blastoïde	123 (88 %)	124 (88 %)
Index international pronostic simplifié de LCM		
- Bas risque	44 (32 %)	42 (30 %)
- Risque intermédiaire	65 (47 %)	69 (49 %)
- Haut risque	30 (22 %)	30 (21 %)
Nombre médian de traitements antérieurs	2 (1-9 traitements)	2 (1-9 traitements)
Type d'indication thérapeutique		
- Rechute *	103 (74 %)	94 (67 %)
- Maladie réfractaire **	36 (26 %)	47 (33 %)

Principaux critères d'exclusion :

- Chimiothérapie, radiothérapie ou autre médicament à l'essai dans les 3 dernières semaines
- Traitement par anticorps ou immuno-conjugués dans les 4 et 10 dernières semaines respectivement
- Traitement antérieur par inhibiteurs de mTOR ou de la tyrosine kinase de Bruton

* Rechute ou progression de la maladie après l'obtention d'au moins une réponse partielle à la dernière ligne thérapeutique avant l'entrée dans l'étude

** Échec à l'obtention d'au moins une réponse partielle à la dernière ligne thérapeutique avant l'entrée dans l'étude

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

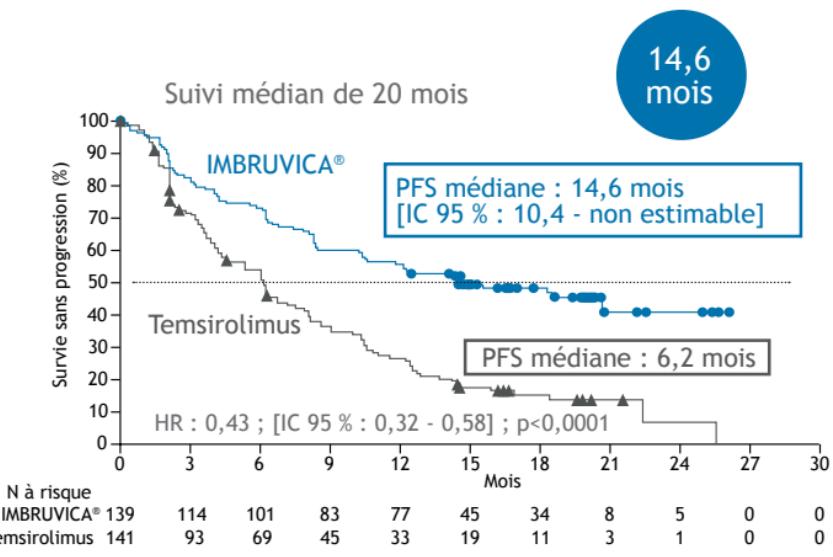
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Critère principal : PFS

Amélioration significative de la PFS avec IMBRUICA® versus temsirolimus

EFFICACITÉ PHASE III

Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon le comité de revue indépendant.



A 24 mois, le taux de PFS était de :

41 % **vs** 7 %

IMBRUICA® temsirolimus

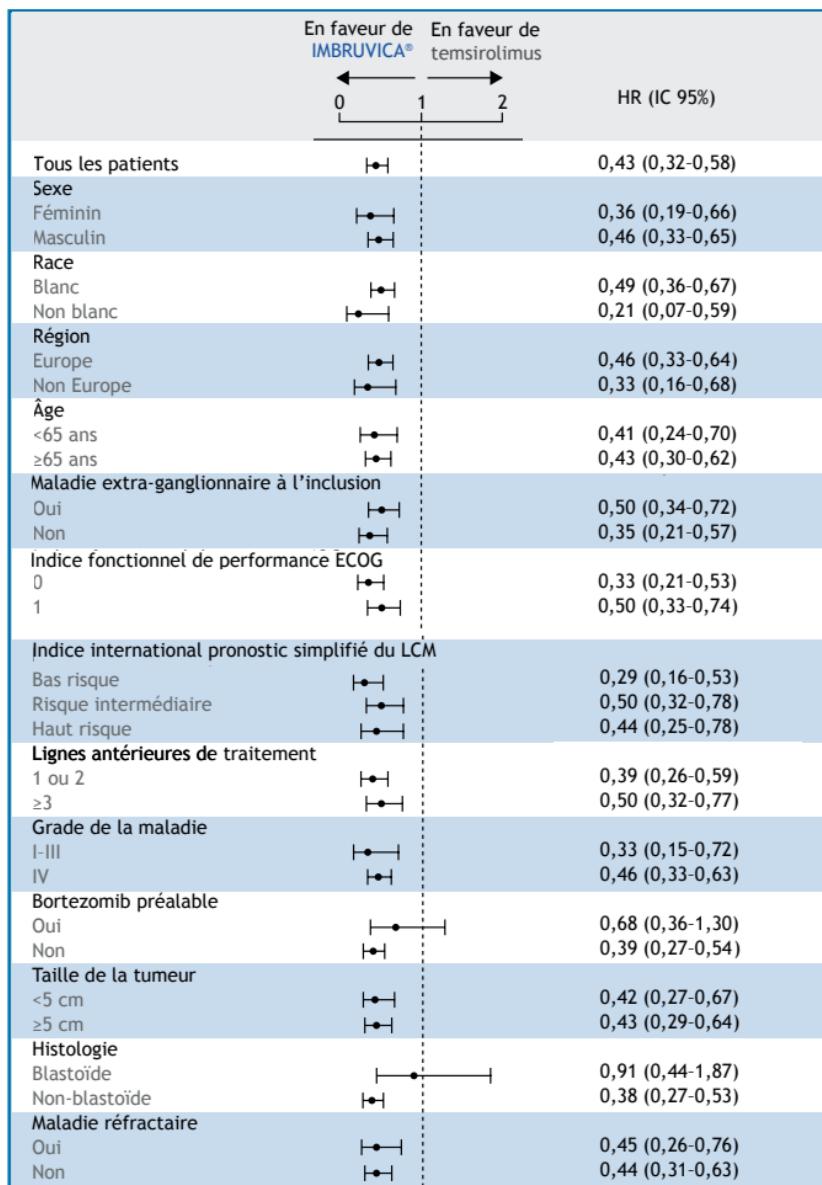
2015

ÉTUDE DE PHASE III MCL 3001 (4)

RÉSULTATS D'EFFICACITÉ
Critère principal : PFS

Efficacité supérieure dans la plupart des sous-groupes étudiés

Analyse en sous-groupes de la PFS par le CRI



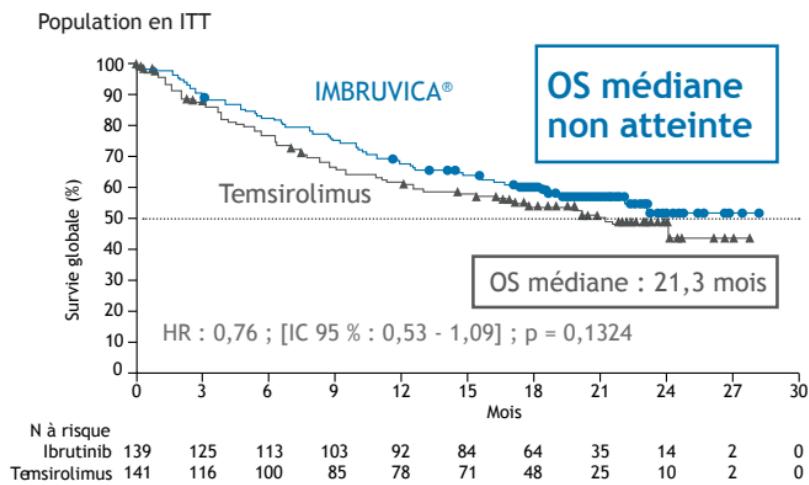
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ

Critères secondaires : OS

Une médiane de survie globale non atteinte

Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale.

Suivi médian de 20 mois



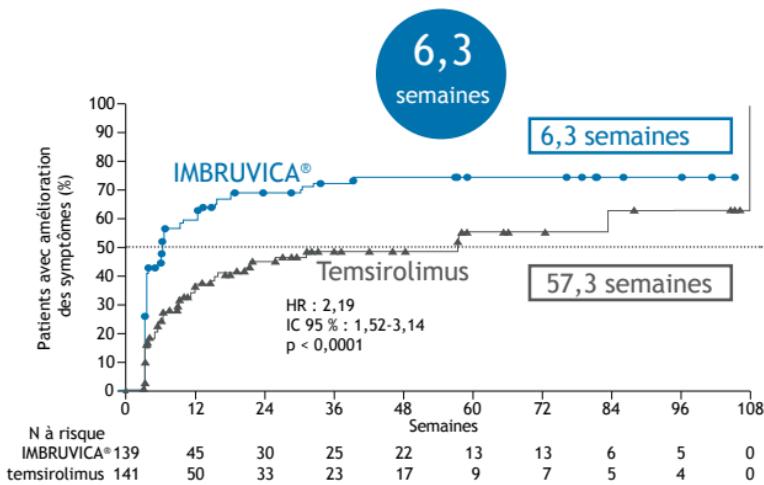
Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

2015
ÉTUDE DE PHASE III MCL 3001 (4)

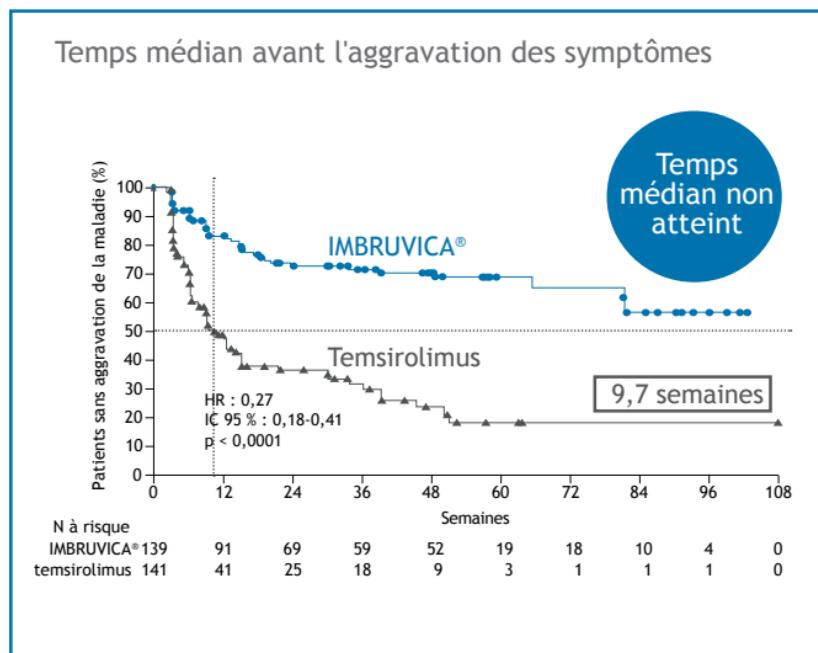
RÉSULTATS D'EFFICACITÉ
Critères secondaires

Amélioration des symptômes significativement plus rapide avec IMBRUVICA® versus temsirolimus

Temps médian jusqu'à l'amélioration des symptômes



Aggravation de la maladie significativement plus lente avec IMBRUVICA® versus temsirolimus



Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

2015 ÉTUDE DE PHASE III MCL 3001⁽⁴⁾

DONNÉES DE TOLÉRANCE

Tolérance du traitement pendant l'étude

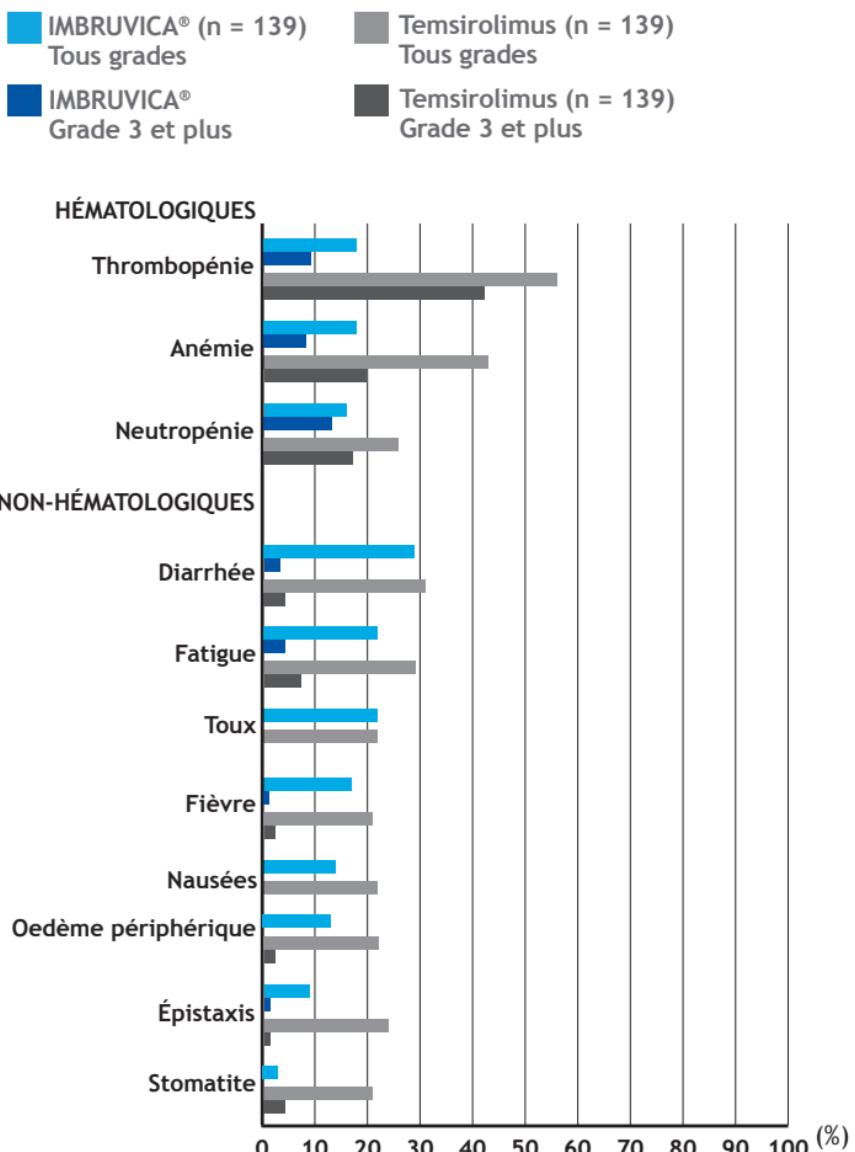
- Exposition au traitement par IMBRUVICA® plus longue versus temsirolimus :
14,4 mois versus 3 mois
- Fibrillation atriale de grade 3 ou plus rapportée chez 5 patients (4%) du bras IMBRUVICA® *versus* 2 patients (1 %) du bras temsirolimus
- Saignements majeurs rapportées chez 14 patients (10 %) du bras IMBRUVICA® *versus* 9 patients (6 %) du bras temsirolimus
- Arrêts de traitement liés aux événements indésirables : 6 % dans le bras IMBRUVICA® *versus* 26 % dans le bras temsirolimus



Malgré une durée de traitement 4 fois plus longue sous IMBRUVICA®, les événements indésirables graves de grade 3 ou plus ainsi que les effets indésirables ont été rapportés plus souvent dans le groupe temsirolimus.

Évènements indésirables pendant l'étude comparative d'IMBRUICA® versus temsirolimus

Évènements indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$ des patients)

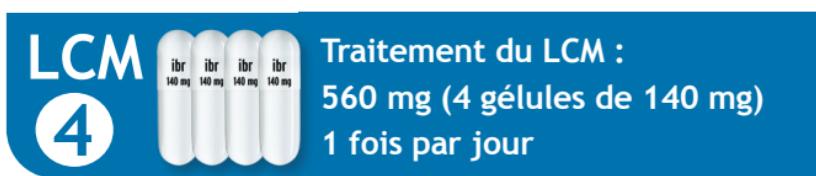


Pour une information complète sur les effets indésirables, se reporter à l'onglet "Tolérance" ou consulter le résumé des Caractéristiques du Produits IMBRUICA®⁽¹⁾

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par IMBRUVICA® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.⁽¹⁾

Une efficacité démontrée à la posologie de l'AMM : dose recommandée dans le LCM⁽¹⁾



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

IMBRUVICA® doit être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

Conditions de prescription et de délivrance⁽¹⁾

Liste I.

IMBRUVICA® est soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

IMBRUVICA® nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Forme et présentation⁽¹⁾

Boîtes de 90 gélules ou 120 gélules de 140 mg.

Gélule blanche, d'une longueur de 22 mm.



(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®

Modalités d'administration⁽¹⁾

Le traitement par IMBRUVICA® doit être pris **une fois par jour** par voie orale, approximativement au même moment chaque jour.



Les gélules doivent être **avalées entières avec de l'eau**, sans être ouvertes, cassées ni mâchées.

Le jus de pamplemousse et les oranges de Séville (oranges amères) doivent être évités pendant le traitement par IMBRUVICA®.



Dose oubliée⁽¹⁾

Si une dose n'est pas prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Surdosage⁽¹⁾

Les patients ayant ingéré une dose supérieure à celle recommandée doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique approprié.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adaptation posologique⁽¹⁾

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 augmentent l'exposition à IMBRUVICA® :

- Éviter, dans la mesure du possible, l'utilisation concomitante d'IMBRUVICA® avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4.
- Évaluer le ratio bénéfices/risques de la co-administration.
- Si un inhibiteur du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA®.

Adaptation de la dose d'IMBRUVICA®

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A4	Diminuer la posologie à 140 mg/j (1 gélule).
En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4	Diminuer la posologie à 140 mg/j (1 gélule) ou interrompre le traitement jusqu'à 7 jours.

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'association à des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®

En fonction des évènements indésirables

Interruption du traitement par IMBRUVICA® en cas :

- de survenue ou aggravation d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3 ,
- d'une neutropénie de grade ≥ 3 avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4.

Dès la résolution des symptômes : réinstauration du traitement par IMBRUVICA® à la dose initiale.

Modifications de dose recommandées pour la survenue de ces toxicités de grade 3/4 :

Survenue d'une toxicité	Modification de la dose après résolution* pour le LCM
Première apparition	Reprendre à 560 mg par jour
Deuxième apparition	Reprendre à 420 mg par jour
Troisième apparition	Reprendre à 280 mg par jour
Quatrième apparition	Arrêter IMBRUVICA®

* Retour au grade 1 ou à l'état initial.

Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter IMBRUVICA®.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

TOLÉRANCE GÉNÉRALE

Effets indésirables les plus fréquents⁽¹⁾

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

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

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 420 patients traités avec IMBRUVICA® dans trois études cliniques de phase II et une étude de phase III randomisée et 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.

Effets indésirables (EI) survenant le plus fréquemment (rapportés chez ≥ 20 % des patients) ont été :

- EI hématologiques : neutropénie, anémie.
- EI non hématologiques : diarrhée, douleur musculo-squelettique, infection des voies respiratoires supérieures, ecchymose, rash, nausée et pyrexie.

Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été anémie, neutropénie, pneumonie et thrombopénie.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables

Sur les 420 patients traités par IMBRUVICA® pour une LLC, un LCM ou une MW :

- 4 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient infections et hématome sous-dural.
- 7 % des patients ont présenté des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose.

Sujets âgés

Sur les 420 patients traités par IMBRUVICA®, 59 % étaient âgés de plus de 65 ans.

Les effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA® (53 % des patients âgés de ≥ 65 ans *versus* 42 % des patients plus jeunes).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus survenus le plus fréquemment chez les patients âgés ont été des pneumonies, des fibrillations auriculaires et des infections des voies urinaires.

Pour toute information complémentaire, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

TOLÉRANCE GÉNÉRALE

Tableau des effets indésirables⁽¹⁾

Effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients traités par IMBRUVICA® pour un LCM, une LLC ou une MW (n = 420) et effets indésirables post-commercialisation.

Classe de système d'organe	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie*, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, sinusite*, infection cutanée*
	Fréquent	Septicémie*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie, thrombopénie, anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile, leucocytose, lymphocytose
	Peu fréquent	Leucostase
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Déshydratation, hyperuricémie
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale
Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation de vertige, céphalée
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie*, epistaxis, ecchymose*, pétéchie
	Fréquent	Hématome sous-dural
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, vomissement, stomatite*, nausée, constipation
	Fréquent	Bouche sèche

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Classe de système d'organe	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash*
	Peu fréquent	Angioédème, urticaire
	Indéterminée	Erythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie, douleur musculo-squelettique*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie, œdème périphérique

* Inclut de multiples termes d'effet indésirable.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante.

Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Pour toute information complémentaire, se référer aux mentions légales d'IMBRUICA®. Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Contre-indications⁽¹⁾

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Compositions.
- L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA®.

Populations particulières⁽¹⁾

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.
- Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse. Administrer IMBRUVICA® chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) seulement si le bénéfice est supérieur au risque et surveiller étroitement ces patients pour tout signe de toxicité.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Insuffisance hépatique

- IMBRUVICA® est métabolisé par le foie. Dans un essai consacré à l'insuffisance hépatique chez des patients sans cancer, les données préliminaires ont montré une augmentation de l'exposition à IMBRUVICA®. Pour les patients avec :

Insuffisance hépatique légère (classe A de l'échelle Child-Pugh)	La posologie recommandée est de 280 mg par jour.	
Insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh)	La posologie recommandée est de 140 mg par jour.	
Insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh)	Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA®.	

→ Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA® et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

Population âgée (≥ 65 ans)

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

Population pédiatrique

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

Maladie cardiaque sévère

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

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi⁽¹⁾

Évènements hémorragiques

Des cas d'évènements hémorragiques, avec et sans thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA®. Ceux-ci incluent des évènements hémorragiques mineurs tels que contusions, épistaxis et pétéchies ; et des évènements hémorragiques majeurs, certains d'issue fatale, incluant saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne et hématurie.

Les patients ont été exclus des études de phase II et III conduites avec IMBRUVICA® s'ils avaient besoin de warfarine ou d'autres anti-vitamine K :

- La warfarine ou d'autres anti-vitamine K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA®.
- Les compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités.
- L'utilisation d'IMBRUVICA® chez les patients ayant besoin d'autres anticoagulants ou de médicaments inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque de saignement.
- Une attention particulière doit être prise si un traitement anticoagulant est utilisé.
- Les patients avec une diathèse hémorragique congénitale n'ont pas été étudiés.

→ IMBRUVICA® doit être interrompu au moins 3 à 7 jours avant et après une chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Leucostase

Des cas de leucostase ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA®.

Un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 400\,000/\text{mm}^3$) peut conférer un risque accru.

- Envisager d'interrompre temporairement IMBRUVICA®.
- Les patients doivent être surveillés étroitement.
- Administrer des soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction le cas échéant.

Infections

Des infections (incluant septicémie, septicémie neutropénique, infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez des patients traités par IMBRUVICA®.

Certaines de ces infections ont été associées à une hospitalisation et à un décès.

La plupart des patients ayant eu une infection d'issue fatale avait aussi une neutropénie.

- Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (suite) ⁽¹⁾

Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4 apparues au cours du traitement (neutropénie, thrombopénie et anémie) ont été rapportées chez des patients traités par IMBRUVICA®.

- Surveiller mensuellement la numération sanguine complète.

Fibrillation/flutter auriculaire

Fibrillation auriculaire et flutter auriculaire ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA®, en particulier chez des patients avec des facteurs de risque cardiaques, des infections aiguës et des antécédents de fibrillation auriculaire.

- Surveiller périodiquement tous les patients pour tout signe clinique de fibrillation auriculaire.
- Chez les patients qui développent des symptômes d'arythmie ou chez lesquels survient une dyspnée, réaliser un examen clinique et, si c'est indiqué, un électrocardiogramme (ECG).
- Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire :
 - préexistante et nécessitant un traitement anti-coagulant : envisager une alternative thérapeutique à IMBRUVICA®.
 - pendant le traitement par IMBRUVICA® : réaliser une évaluation approfondie du risque de maladie thromboembolique.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

- Chez les patients à haut risque et pour lesquels les alternatives à IMBRUVICA® ne sont pas adaptées : considérer un contrôle étroit du traitement anti-coagulant.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté au cours du traitement par IMBRUVICA®.

- Les patients présentant un **risque de syndrome de lyse tumorale** sont ceux dont la masse tumorale est élevée avant le début du traitement.
- Surveiller étroitement les patients et prendre les mesures de précautions appropriées.

Effets sur l'intervalle QT

Dans une étude de phase II, les évaluations de l'ECG ont montré qu'IMBRUVICA® induisait une légère diminution de l'intervalle QTcF (de 7,5 ms en moyenne).

- Bien que le mécanisme sous-jacent et la pertinence en termes de sécurité d'emploi de cette observation ne soient pas connus, les médecins doivent évaluer cliniquement si IMBRUVICA® peut être prescrit aux patients à **risque d'avoir une diminution supplémentaire de la durée du QTc** (par exemple, syndrome du QT Court Congénital ou patients avec des antécédents familiaux d'un tel syndrome).

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (suite) ⁽¹⁾

Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Sur la base des données chez l'animal, IMBRUVICA® peut provoquer une toxicité fœtale en cas d'administration à des femmes enceintes.

Les femmes doivent éviter une grossesse durant le traitement par IMBRUVICA® et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement par IMBRUVICA® et jusqu'à trois mois après la fin du traitement.

Il n'est pas actuellement connu si ibrutinib peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant une méthode de contraception hormonale doivent ajouter une méthode de contraception mécanique.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Fertilité : Aucune étude de fertilité chez l'homme ou la femme n'a été conduite.

Grossesse : IMBRUVICA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'IMBRUVICA® chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

Allaitement : On ne sait pas si ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IMBRUVICA®.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions⁽¹⁾

IMBRUVICA® est principalement métabolisé par les enzymes 3A4 du cytochrome P450.

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'IMBRUVICA®

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA® et de médicaments inhibant fortement ou modérément le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à IMBRUVICA® et doit être évitée.

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a augmenté l'exposition (C_{max} et l'ASC) d'IMBRUVICA® de 29 et 24 fois, respectivement. Des simulations dans des conditions à jeun ont suggéré que l'inhibiteur puissant du CYP3A4, la clarythromycine, pouvait augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur de 14. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télithromycine, itraconazole, néfazodone et cobicistat) doivent être évités.

Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IMBRUVICA® à 140 mg (une gélule) ou interrompre temporairement le traitement (pour 7 jours ou moins).

- Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

- **Inhibiteurs modérés du CYP3A4**

Des simulations dans des conditions à jeun ont suggéré que les inhibiteurs modérés du CYP3A4, diltiazem, érythromycine et voriconazole, pouvaient augmenter l'ASC d'IMBRUVICA® de 5 à 9 fois. Les inhibiteurs modérés (par exemple, voriconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone, dronedarone) doivent être évités. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IMBRUVICA® à 140 mg (une gélule) pendant la durée d'utilisation de l'inhibiteur.

→ Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

- **Inhibiteurs faibles du CYP3A4**

Des simulations dans des conditions à jeun cliniquement significatives ont suggéré que les inhibiteurs faibles du CYP3A4, azithromycine et fluvoxamine, pouvaient augmenter l'ASC d'IMBRUVICA® d'un facteur < 2. Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'association à des inhibiteurs faibles.

→ Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions⁽¹⁾

L'administration concomitante de jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A4, chez huit sujets sains, a augmenté l'exposition (C_{max} et ASC) d'IMBRUVICA® d'environ 4 et 2 fois, respectivement. **Le jus de pamplemousse et les oranges de Séville (oranges amères) doivent être évités pendant le traitement par IMBRUVICA® car ceux-ci contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A4.**

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'IMBRUVICA®

L'administration d'IMBRUVICA® avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer les concentrations plasmatiques d'IMBRUVICA®.

- L'administration concomitante de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a diminué l'exposition (C_{max} et l'ASC) d'IMBRUVICA® de 92 % et 90 %, respectivement.
- Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne).
- Les préparations contenant du millepertuis sont contre-indiquées pendant le traitement par IMBRUVICA® car son efficacité peut être réduite.
- Envisager l'utilisation d'alternatives ayant moins d'induction du CYP3A4.
- Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inducteur

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

puissant ou modéré du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement le patient pour tout signe de manque d'efficacité.

Des inducteurs faibles peuvent être utilisés en association à IMBRUVICA®, cependant, les patients devront être surveillés pour tout manque potentiel d'efficacité. La solubilité d'IMBRUVICA® étant dépendante du pH, il existe un risque théorique que les médicaments augmentant le pH gastrique (par exemple, les inhibiteurs de pompes à protons) puissent diminuer l'exposition à ibrutinib. Cette interaction n'a pas été étudiée *in vivo*.

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par IMBRUVICA®

Ibrutinib est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée clinique n'étant disponible sur cette interaction, il ne peut pas être exclu qu'ibrutinib puisse inhiber la P-gp intestinale et la BCRP à la dose thérapeutique. Afin de minimiser le potentiel d'interaction dans le tractus gastro-intestinal, les substrats de la P-gp ou de la BCRP oraux, ayant une marge thérapeutique étroite, tels que la digoxine ou le méthotrexate, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après le traitement par IMBRUVICA®. Ibrutinib peut également inhiber la BCRP dans le foie et augmenter l'exposition des médicaments qui subissent un efflux hépatique médié par la BCRP, tels que la rosuvastatine.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par IMBRUVICA® (suite)

D'après les données *in vitro*, ibrutinib est un inhibiteur faible réversible du CYP3A4 au niveau intestinal et peut donc augmenter l'exposition à des substrats du CYP3A4 sensibles au métabolisme du CYP3A intestinal. Aucune donnée clinique n'est disponible en ce qui concerne cette interaction. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'ibrutinib et de substrats du CYP3A4, administrés par voie orale et ayant une marge thérapeutique étroite (tels que la dihydroergotamine, l'ergotamine, le fentanyl, la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus).

D'après les données *in vitro*, ibrutinib est un inhibiteur faible du CYP2B6 et peut potentiellement affecter l'expression d'autres enzymes et transporteurs régulés par le récepteur constitutif des androstanes (CAR), comme par exemple les CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 et MRP2. La pertinence clinique est inconnue, mais l'exposition à des substrats du CYP2B6 (tels que l'efavirenz ou le bupropion) et des enzymes co-régulées peut être réduite lors d'une co-administration avec ibrutinib.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

NOTES

TOLÉRANCE / BON USAGE

RÉFÉRENCES

- (1) Résumé des Caractéristiques du Produit IMBRUVICA®.
- (2) Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Eng J Med.* 2014;371(3):213-23
- (3) Farooqui MZH, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet oncol.* 2015;16:169-76
- (4) Dreyling M. et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2015. online ;
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
- (5) Wang ML, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635326.
- (6) Wang ML, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Eng J Med.* 2013;369(6):507-16.
- (7) Cheson B, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:579-86.
- (8) Cheson B, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30:2820-22.

Livret ML collé

1^{er} inhibiteur puissant de la BTK*.

**Administration simple, par voie orale,
une fois par jour. ⁽¹⁾**

PCYC-1104 ⁽⁵⁾

MCL 3001 ⁽⁴⁾

**Chez les patients atteints d'un LCM en
rechute ou réfractaire, IMBRUVICA® induit ^(1,6) :**

À 26,7 mois de suivi médian :

- Un **taux de réponse globale** de **67 %**.
- Une **durée médiane de réponse** de **17,5 mois**.
- Une **survie sans progression médiane** de **13 mois**.
- Une **survie globale médiane** de **22,5 mois**.

À 20 mois de suivi médian :

- Une **survie sans progression médiane** de **14,6 mois**.
- Une **survie globale médiane non atteinte**.

PHFR/IMB/1115/0055992 - 16/01/6301287/PM/004

Pour une information complète, se référer aux mentions légales d'IMBRUVICA®.

* 1^{er} à avoir obtenu une AMM.