RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés
IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés
IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés
IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 140 mg d'ibrutinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 140 mg contient 28 mg de lactose (monohydrate).

IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 280 mg d'ibrutinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 280 mg contient 56 mg de lactose (monohydrate).

IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 420 mg d'ibrutinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 420 mg contient 84 mg de lactose (monohydrate).

IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 560 mg d'ibrutinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé de 560 mg contient 112 mg de lactose (monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés
Comprimés ronds (9 mm) de couleur jaune-vert à vert portant la mention en creux « ibr » sur une face et « 140 » sur l'autre face.

IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés
Comprimés oblongs (15 mm de longueur et 7 mm de largeur) de couleur violette, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 280 » sur l'autre face.

IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés
Comprimés oblongs (17,5 mm de longueur et 7,4 mm de largeur) de couleur jaune-vert à vert, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 420 » sur l'autre face.

IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés
Comprimés oblongs (19 mm de longueur et 8,1 mm de largeur) de couleur jaune à orange, avec la mention en creux « ibr » sur une face et « 560 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire.

IMBRUVICA, en monothérapie ou en association au rituximab ou à l'obinutuzumab ou le vénétoclax, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités (voir rubrique 5.1).

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie
LCM
Traitement des patients adultes atteints d'un LCM non précédemment traité

La posologie recommandée pour le traitement d'un LCM non précédemment traité est de 560 mg d'ibrutinib une fois par jour (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Schéma posologique d'IMBRUVICA pour le LCM non précédemment traité

Traitement	**Numéro de cycle**	**Traitement**	**IMBRUVICA**
Partie I[*]	1, 3, 5	IMBRUVICA en association avec R-CHOP[§]	Les jours 1 à 19
	2, 4, 6	R-DHAP[#§]	Sans IMBRUVICA
Partie II[±]		IMBRUVICA	Une fois par jour pendant 24 mois

R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisolone ; R-DHAP = rituximab, dexaméthasone, cytarabine, cisplatine

[*]6 cycles ; chaque cycle dure 21 jours

[§]Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les informations posologiques de chaque médicament

[#] Peut être remplacé par R-DHAOx (rituximab, dexaméthasone, cytarabine, oxaliplatine)[§].

[±] Le traitement doit débuter après la récupération des numérations de formule sanguine. Le rituximab peut être ajouté conformément aux recommandations de prise en charge nationale.

Traitement des patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire

La posologie recommandée pour le traitement du LCM précédemment traité est de 560 mg d'ibrutinib une fois par jour en monothérapie. Le traitement par IMBRUVICA en monothérapie doit se poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

LLC et MW
La posologie recommandée pour le traitement de la LLC et de la MW, soit en monothérapie soit en association, est de 420 mg une fois par jour (pour des précisions sur les traitements en association, voir rubrique 5.1).

Le traitement par IMBRUVICA en monothérapie ou en association avec un traitement anti-CD20 doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. En association avec le vénétoclax pour le traitement de la LLC, IMBRUVICA doit être administré en monothérapie pendant 3 cycles (1 cycle correspond à 28 jours), suivi de 12 cycles d'IMBRUVICA plus vénétoclax. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de vénétoclax pour obtenir les informations posologiques complètes sur le vénétoclax.
Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

Lors de l'administration d'IMBRUVICA en association avec un traitement anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA avant le traitement anti-CD20 lorsqu'ils sont administrés le même jour.

Adaptation posologique

Les inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 augmentent l'exposition à ibrutinib (voir rubriques 4.4 et 4.5).

La posologie d'ibrutinib doit être diminuée à 280 mg une fois par jour en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4.

La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Le traitement par IMBRUVICA doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2, d'arythmies cardiaques de grade 3, d'une toxicité non-hématologique de grade ≥ 3, d'une neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus au grade 1 ou à l'état initial (résolution), réinstaurer le traitement par IMBRUVICA en suivant les doses recommandées indiquées dans les tableaux ci-dessous.

Les modifications de dose recommandées pour les événements non cardiaques sont décrites ci-dessous :

Evénements†	**Survenue d'une toxicité**	**Modification de la dose après résolution pour le LCM**	**Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW**
Toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 Neutropénie de grade 3 ou 4 avec infection ou fièvre	Première*	Reprendre à 560 mg par jour	Reprendre à 420 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 420 mg par jour	Reprendre à 280 mg par jour
	Troisième	Reprendre à 280 mg par jour	Reprendre à 140 mg par jour

Toxicités hématologiques de grade 4	Quatrième	Arrêter IMBRUVICA	Arrêter IMBRUVICA

† Classement basé sur les critères du National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), ou sur les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) pour les toxicités hématologiques dans la LLC/LL.

* Lors de la reprise du traitement, réinstaurer à la même dose ou à la dose inférieure en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Si la toxicité se reproduit, réduire la dose quotidienne de 140 mg.

Les modifications de dose recommandées en cas de survenue d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies cardiaques sont décrites ci-dessous :

Evénements	**Survenue d'une toxicité**	**Modification de la dose après résolution pour le LCM**	**Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW**
Insuffisance cardiaque de grade 2	Première	Reprendre à 420 mg par jour	Reprendre à 280 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 280 mg par jour	Reprendre à 140 mg par jour
	Troisième	Arrêter IMBRUVICA	
Arythmies cardiaques de grade 3	Première	Reprendre à 420 mg par jour†	Reprendre à 280 mg par jour†
	Deuxième	Arrêter IMBRUVICA	
Insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4 Arythmies cardiaques de grade 4	Première	Arrêter IMBRUVICA	

† Evaluer le rapport bénéfice/risque avant de réinstaurer le traitement.

Dose oubliée
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 comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

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. Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour. 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
L'utilisation d'IMBRUVICA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans car son efficacité n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.
Mode d'administration
IMBRUVICA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement au même moment chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être cassés ni mâchés. IMBRUVICA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (oranges amères) (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation de préparations contenant du millepertuis est contre-indiquée chez les patients traités par IMBRUVICA.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA.
L'utilisation concomitante d'anticoagulant ou de tout médicament inhibant la fonction plaquettaire (agent antiplaquettaire) avec IMBRUVICA augmente le risque de saignement majeur. Un risque plus élevé de saignement majeur a été observé avec l'utilisation d'anticoagulant qu'avec celle d'agent antiplaquettaire. Evaluer les risques et les bénéfices d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire lorsqu'il est co-administré avec IMBRUVICA. Surveiller les signes et symptômes de saignement. Les compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités.

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.

Le mécanisme des saignements n'est pas entièrement connu. Les patients avec un syndrome hémorragique congénital n'ont pas été étudiés.

Leucostase
Des cas de leucostase ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Un nombre élevé de lymphocytes circulants (> 400 000/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.

Rupture splénique
Des cas de rupture splénique ont été rapportés après l'arrêt du traitement par IMBRUVICA. Le statut de la maladie et la taille de la rate devront être soigneusement surveillés (par exemple : examen clinique, échographie) lorsque le traitement par IMBRUVICA est interrompu ou arrêté. Les patients qui développent une douleur abdominale supérieure gauche ou une douleur à la pointe de l'épaule doivent être évalués et un diagnostic de rupture splénique doit être envisagé.

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 tests anormaux de la fonction hépatique, de neutropénie et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant. Envisager une prophylaxie conformément aux traitements standards chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes.

Des cas d'infections fongiques invasives, notamment des cas d'aspergillose, de cryptococcose et d'infection à *Pneumocystis jiroveci*, ont été observés après utilisation de l'ibrutinib. Des cas d'infections fongiques invasives d'issue fatale ont été reportés.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par ibrutinib ayant reçu ou recevant concomitamment un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.8). Un diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ces signes ou symptômes. En cas de suspicion d'une LEMP, une évaluation diagnostique doit être réalisée et le traitement suspendu tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu. En cas de doute, la consultation d'un neurologue et des examens complémentaires comprenant une IRM de préférence avec produit de contraste, un dosage de l'ADN du virus JC dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des examens neurologiques répétés, doivent être envisagés.

Evènements hépatiques
Des cas d'hépatotoxicité, de réactivation du virus de l'hépatite B, et des cas d'hépatite E, pouvant être chroniques, sont survenus chez des patients traités par IMBRUVICA. Des cas d'insuffisance hépatique, incluant des évènements d'issue fatale, sont survenus chez des patients traités par IMBRUVICA. La fonction hépatique et le statut de l'hépatite virale doivent être évalués avant l'initiation d'un traitement par IMBRUVICA. Les patients doivent être suivis périodiquement pour surveiller les modifications des paramètres de la fonction hépatique durant le traitement. Comme cliniquement indiqué, la mesure de la charge virale et les tests sérologiques indiqués pour une hépatite infectieuse doivent être effectués conformément aux recommandations médicales locales. Pour les patients diagnostiqués avec des événements hépatiques, il doit être envisagé de consulter un médecin spécialisé en hépatologie pour la prise en charge.

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.

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
Des cas de PID ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Surveiller les patients pour déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une PID. Si des symptômes apparaissent, interrompre IMBRUVICA et traiter la PID de façon appropriée. Si les symptômes persistent, évaluer les risques et bénéfices du traitement par IMBRUVICA et suivre les recommandations de modification de posologie.

Arythmies cardiaques et insuffisance cardiaque
Des arythmies cardiaques et une insuffisance cardiaque graves et fatales sont survenues chez des patients traités par IMBRUVICA. Les patients d'un âge avancé, présentant un indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2, ou des comorbidités cardiaques, peuvent être exposés à un risque accru d'événements, y compris d'événements cardiaques soudains fatals. Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachyarythmie ventriculaire et insuffisance cardiaque ont été rapportés, en particulier chez des patients avec des infections aiguës ou des facteurs de risque cardiaque comprenant l'hypertension, le diabète, et des antécédents d'arythmie cardiaque

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

Pour les patients présentant des facteurs de risque importants d'événements cardiaques, évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avant d'instaurer un traitement par IMBRUVICA ; un traitement alternatif peut être envisagé.

Chez les patients développant des signes et/ou symptômes de tachyarythmie ventriculaire, IMBRUVICA doit être temporairement arrêté et une évaluation clinique approfondie du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant la reprise éventuelle du traitement.

Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire préexistante et nécessitant un traitement anticoagulant, une alternative thérapeutique à IMBRUVICA doit être envisagée. Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire pendant le traitement par IMBRUVICA, une évaluation approfondie du risque de maladie thromboembolique doit être réalisée. Chez les patients à haut risque et pour lesquels les alternatives à IMBRUVICA ne sont pas adaptées, un contrôle étroit du traitement anticoagulant doit être considéré.

Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par IMBRUVICA. Dans certains cas, une résolution ou une amélioration de l'insuffisance cardiaque a été observée après l'arrêt ou une réduction de dose d'IMBRUVICA.

Accidents vasculaires cérébraux
Des cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral ischémique ayant causé des décès ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA, avec ou sans fibrillation auriculaire et/ou hypertension concomitantes. Parmi les cas avec un temps de latence rapporté, le délai entre le début du traitement par IMBRUVICA et le déclenchement des maladies vasculaires nerveuses centrales ischémiques était dans la plupart des cas de plusieurs mois (plus d'1 mois dans 78 % des cas, plus de 6 mois dans 44 % des cas), mettant en lumière la nécessité d'une surveillance régulière des patients (voir rubrique 4.4 «Arythmie cardiaque et hypertension», et rubrique 4.8).

Syndrome de lyse tumorale
Un syndrome de lyse tumorale (SLT) 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 précaution appropriées.

Cancer cutané non mélanomateux
Des cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA en comparaison aux patients traités par le comparateur dans les études de phase 3 poolées, comparatives, randomisées. Surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'un cancer cutané non mélanomateux.

Hypertension
Une hypertension s'est développée chez des patients traités par IMBRUVICA (voir rubrique 4.8). Surveiller régulièrement la tension artérielle chez les patients traités par IMBRUVICA et instaurer ou adapter un traitement antihypertenseur pendant toute la durée du traitement par IMBRUVICA s'il y a lieu.

Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)
Des cas de LHH (dont certains d'issue fatale) ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes cliniques et symptômes d'inflammation systémique extrême. La LHH est caracterisée par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une hypertriglycéridémie, un taux élevé de ferritine sérique et des cytopénies. Les patients doivent être informés des symptômes de la LHH. Les patients qui développent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique doivent être évalués immédiatement, et un diagnostic de LHH doit être envisagé.

Interactions médicamenteuses
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec IMBRUVICA peut conduire à une augmentation de l'exposition à ibrutinib et, par conséquent, à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut conduire à une diminution de l'exposition à IMBRUVICA et, par conséquent, à un risque de manque d'efficacité. De ce fait, l'utilisation concomitante d'IMBRUVICA avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 et des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 doit être évitée à chaque fois que possible et la co-administration doit seulement être considérée lorsque les bénéfices potentiels sont nettement supérieurs aux risques potentiels. Les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA si un inhibiteur du CYP3A4 doit être utilisé (voir rubriques 4.2 et 4.5). Si un inducteur du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement les patients pour tout signe de manque d'efficacité d'IMBRUVICA.

Femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace lors du traitement par IMBRUVICA (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire
Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Chaque comprimé enrobé contient moins de 1 mmol de sodim (23 mg), et est essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ibrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib
L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA et de médicaments inhibant fortement ou modérément le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ibrutinib et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4
L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur très puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a augmenté l'exposition (C_{max} et l'ASC) à ibrutinib de 29 et 24 fois, respectivement. Des simulations à jeun suggèrent qu'un autre inhibiteur puissant du CYP3A4, la clarithromycine, pourrait augmenter l'ASC d'ibrutinib d'un facteur de 14. Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration du voriconazole, autre inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 6,7 fois et l'ASC de 5,7 fois. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télithromycine, itraconazole, néfazodone, cobicistat,

voriconazole et posaconazole) 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 pour la durée de l'utilisation de l'inhibiteur ou interrompre IMBRUVICA temporairement (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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs modérés du CYP3A4
Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration d'érythromycine, inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la C_{max} de 3,4 fois et l'ASC de 3,0 fois. Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 (par exemple : fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atanazavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronédarone) est indiqué, réduire la dose d'IMBRUVICA à 280 mg 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Inhibiteurs faibles du CYP3A4
Des simulations à jeun suggèrent que les inhibiteurs faibles du CYP3A4, azithromycine et fluvoxamine, pourraient augmenter l'ASC d'ibrutinib 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.

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'ibrutinib 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 (voir rubrique 4.2).

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

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'ibrutinib de 92 % et 90 %, respectivement. Eviter 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 puissant ou modéré du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement le patient pour tout signe de manque d'efficacité (voir rubriques 4.3 et 4.4). Des inducteurs faibles peuvent être utilisés en association à IMBRUVICA, cependant, les patients devront être surveillés pour tout manque potentiel d'efficacité.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. Une C_{max} plus basse a été observée chez des sujets sains à jeun lors de l'administration d'une seule dose de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas de preuve qu'une C_{max} inférieure ait un impact clinique, et les médicaments qui augmentent le pH de l'estomac (par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons) ont été utilisés sans restriction dans les études cliniques pivotales.

Agents pouvant avoir leurs concentrations plasmatiques modifiées par ibrutinib
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.

Dans des études avec ibrutinib (420 mg) en association avec le vénétoclax (400 mg) chez des patients atteints de LLC, une augmentation de l'exposition au vénétoclax (environ 1,8 fois basée sur l'ASC) a été observée comparativement aux données du vénétoclax en monothérapie.

Dans une étude d'interaction chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellule B, une seule dose d'ibrutinib à 560 mg n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4.Dans la même étude, 2 semaines de traitement avec ibrutinib à 560 mg par jour n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (ethinylestradiol et levonorgestrel), le midazolam substrat du CYP3A4, ni le bupropion substrat du CYP2B6.

4.6 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.

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 (voir rubrique 5.3).

Allaitement
On ne sait pas si ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec IMBRUVICA.

Fertilité
Aucun effet sur la fertilité ou les capacités de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles jusqu'à la dose maximale testée, 100 mg/kg/jour (Dose Equivalente chez l'Homme [DEH] 16 mg/kg/jour) (voir rubrique 5.3). Aucune donnée chez l'être humain n'est disponible concernant les effets d'ibrutinib sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IMBRUVICA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
Fatigue, sensation de vertige et asthénie ont été rapportés chez certains patients prenant IMBRUVICA et doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi
Les effets indésirables survenant le plus fréquemment (≥ 20 %) ont été diarrhée, neutropénie, douleur musculo-squelettique, hémorragie (par exemple ecchymose), rash, nausées, thrombopénie, arthralgie, et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été neutropénie, lymphocytose, thrombopénie, hypertension et pneumonie.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib pour des hémopathies malignes à cellules B et les effets indésirables survenus après commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Résumé pour les hémopathies malignes à cellules B

Le profil de sécurité d'emploi est basé sur des données poolées provenant de 1 981 patients traités par IMBRUVICA dans quatre études cliniques de phase 2 et huit études de phase 3 randomisées ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Les données de l'étude TRIANGLE ne sont pas incluses dans les données regroupées et sont présentées séparément dans le Tableau 3. Les patients traités pour un LCM dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour une LLC ou une MW dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients dans les études cliniques ont reçu IMBRUVICA jusqu'à progression de la maladie ou intolérance, excepté pour les études avec IMBRUVICA en association avec le vénétoclax, dans lesquelles les patients ont reçu un traitement de durée fixe (études CLL3011 et PCYC-1142-CA). La durée médiane de traitement avec IMBRUVICA obtenue par les données poolées était de 14,7 mois. La durée médiane de traitement dans la LLC/LL était de 14,7 mois (jusqu'à 52 mois), de 11,7 mois dans le LCM (jusqu'à 28 mois), de 21,6 mois dans la MW (jusqu'à 37 mois).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques ou après la commercialisation chez les patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B†

Classe de système d'organe	Fréquence (Tous grades)	Effets indésirables	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie*#	12	7
		Infection des voies respiratoires supérieures	21	1
		Infection cutanée*	15	2
	Fréquent	Sepsis*#	3	3
		Infection des voies urinaires	9	1
		Sinusite*	9	1
	Peu fréquent	Cryptococcoses*	< 1	0
		Infections à *Pneumocystis** #	<1	<1
		Infections à *Aspergillus**	<1	< 1
		Réactivation de l'hépatite B@ #	< 1	< 1
	Rare	Leucoencéphalopathie multifocale progressive#	<1	<1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux*	5	1
		Carcinome basocellulaire	3	< 1
		Cancer épidermoïde	1	< 1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie*	39	31
		Thrombopénie*	29	8
		Lymphocytose*	15	11
	Fréquent	Neutropénie fébrile	4	4
		Leucocytose	4	4
	Rare	Syndrome de leucostase	< 1	< 1
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse *,#	2	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperuricémie	9	1
	Peu fréquent	Syndrome de lyse tumorale	1	1

Affections du système nerveux	Très fréquent	Sensation vertigineuse Céphalée	12 19	<1 1
	Fréquent	Neuropathie périphérique[*]	7	< 1
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral[#] Accident ischémique transitoire Accident vasculaire cérébral ischémique[#]	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	6	0
	Peu fréquent	Hémorragie oculaire[‡] Uvéite[*]	<1 <1	0 0
Affections cardiaques	Fréquent	Insuffisance cardiaque[*,#] Fibrillation auriculaire	2 8	1 4
	Peu fréquent	Tachyarythmie ventriculaire[*,#] Arrêt cardiaque[#]	1 <1	<1 <1
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie[*#] Ecchymose[*] Hypertension[*]	35 27 18	1 <1 8
	Fréquent	Epistaxis Pétéchie	9 7	< 1 0
	Peu fréquent	Hématome sous-dural[#]	1	<1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux[*]	24	<1
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée Vomissement Stomatite[*] Nausée Constipation Dyspepsie	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 <1
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Insuffisance hépatique[*,#]	< 1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash[*]	34	3
	Fréquent	Urticaire Erythème Onychoclasie	1 3 4	< 1 <1 0
	Peu fréquent	Angioedème Panniculite[*] Dermatoses neutrophiliques[*] Botryomycome Vascularite cutanée	< 1 <1 < 1 < 1 < 1	< 1 <1 < 1 0 0
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson	<1	<1
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie Contractures musculaires Douleur musculo-squelettique[*]	24 15 36	2 < 1 3
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale aiguë[#]	< 2	< 1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie Œdème périphérique	19 16	1 1
Investigations	Très fréquent	Élévation de la créatinine sanguine	10	<1

† Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche.
* Inclut de multiples termes d'effet indésirable.
‡ Associée à une perte de vision dans certains cas.
# Inclut les événements avec une issue fatale.
@ Termes de plus bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection.

Résumé pour les patients atteints d'un LCM non précédemment traité, qui étaient éligibles à une AGCS

Le profil de sécurité d'emploi s'appuie sur les données provenant de 265 patients (dans le bras IMBRUVICA), traités par IMBRUVICA dans l'étude de phase 3 TRIANGLE. Les patients ont reçu IMBRUVICA à raison de 560 mg une fois par jour conformément au schéma thérapeutique de TRIANGLE (voir rubrique 5.1). La durée médiane du traitement était de 28,5 mois dans le bras IMBRUVICA.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans le bras IMBRUVICA de l'étude TRIANGLE†

		N=265		
Classe de système d'organe	**Fréquence (Tous grades)**	**Effets indésirables**	**Tous grades (%)**	**Grade ≥3 (%)**
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie* #	16	9
		Infection cutanée*	12	3
	Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures	6	< 1
		Sepsis*	2	2
		Infection des voies urinaires	6	< 1
		Sinusite*	6	1
	Peu fréquent	Infections à *Aspergillus**	1	< 1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux*	1	< 1
		Carcinome basocellulaire	1	< 1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie*	69	61
		Neutropénie*	63	60
		Neutropénie fébrile	14	14
	Fréquent	Leucocytose	3	1
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse*	5	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperuricémie	8	3
		Syndrome de lyse tumorale*	3	3
Affections du système nerveux	Très fréquent	Neuropathie périphérique*	35	3
		Céphalées	11	1
	Fréquent	Vertiges	6	< 1
	Peu fréquent	Accident ischémique transitoire	1	0
Affections oculaires	Peu fréquent	Vision trouble	1	0
		Hémorragie oculaire	< 1	0
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation auriculaire	10	4
		Insuffisance cardiaque*	2	0
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie*	14	2
		Hypertension*	14	5
	Fréquent	Ecchymose *	8	1
		Epistaxis*	6	1
		Pétéchies*	3	0
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées	32	4
		Diarrhée	28	5

		Vomissements	18	4
		Stomatite*	11	2
		Constipation	17	< 1
	Fréquent	Dyspepsie	8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée*	23	2
	Fréquent	Érythème	5	0
		Onychoclasie	2	0
	Peu fréquent	Urticaire	< 1	0
		Angioedème	1	0
		Vascularite cutanée	< 1	0
		Panniculite*	1	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleur musculosquelettique*	19	2
	Fréquent	Spasmes musculaires	9	1
		Arthralgie	8	1
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Insuffisance rénale aiguë	11	5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	22	2
	Fréquent	Œdème périphérique	5	0
Investigations	Très fréquent	Créatinine sanguine augmentée	16	1

† Les fréquences sont arrondies à l'entier le plus proche.
* Inclut de multiples termes d'effet indésirable
# Inclut les événements avec une issue fatale.

Description de certains effets indésirables :

Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables

Sur les 1 981 patients traités par IMBRUVICA pour une hémopathie maligne à cellules B, 6 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient pneumonie, fibrillation auriculaire, neutropénie, rash, thrombopénie et hémorragie. Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 8 % des patients. Dans l'étude de phase 3 TRIANGLE portant sur 265 patients atteints d'un LCM non précédemment traité, qui étaient éligibles à une AGCS, un arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été observé chez 13 % des patients du bras IMBRUVICA. Il s'agissait de cas de neutropénie, pneumonie, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale aiguë, diarrhée, éruption cutanée et pneumopathie interstitielle diffuse. Des effets indésirables entraînant une réduction de dose sont survenus chez environ 12 % des patients du bras IMBRUVICA.

Sujets âgés

Sur les 1 981 patients traités par IMBRUVICA, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus.
Les pneumonies de grade 3 ou plus (11 % des patients âgés de ≥ 65 ans *versus* 4 % des patients de < 65 ans) et les thrombopénies (11 % des patients âgés de ≥ 65 ans *versus* 5 % des patients de < 65 ans) sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA.

Sécurité à long terme

Les données de sécurité issues d'un traitement à long terme par IMBRUVICAsur 5 ans issues de 1 284 patients (naifs de traitement LLC/LL n=162, en rechute/réfractaire LLC/LL n=646, en rechute/réfractaire LCM n=370, et MW n = 106) ont été analysées. La durée médiane de traitement pour la LLC/LL était de 51 mois
(0,2-98 mois) avec 70% et 52% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour le LCM était de 11 mois (0-87 mois) avec 31% et 17% des patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement. La durée médiane de traitement pour la MW était de 47 mois (0,3 - 61 mois) avec 78% et 46% de patients recevant respectivement plus de 2 ans et 4 ans de traitement Le profil de sécurité global connu des patients exposés à IMBRUVICA est resté cohérent, à part une prévalence accrue de l'hypertension, sans aucun nouveau problème de sécurité identifié. La prévalence de l'hypertension de grade 3 ou plus était de 4% (année 0-1), 7% (année 1-2), 9% (année 2-3), 9% (année 3-4), et 9% (année 4-5) ; l'incidence globale pour la période de 5 ans était de 11%.

Population pédiatrique
L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur les données d'une étude de phase 3 portant sur IMBRUVICA en association avec un schéma contenant rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou un schéma contenant rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RVICI) en tant que traitement de fond ou sur le traitement de fond seul chez des patients pédiatriques et jeunes adultes (âgés de 3 à 19 ans) atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire (voir rubrique 5.1). Aucun nouvel effet indésirable n'a été observé dans le cadre de cette étude.

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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur les effets d'un surdosage par IMBRUVICA sont limitées. Aucune dose maximale tolérée n'a été atteinte dans l'étude de phase 1 dans laquelle des patients ont reçu jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (1 400 mg/jour). Dans le cadre d'une autre étude, un sujet sain ayant reçu une dose de 1680 mg a présenté une augmentation réversible de grade 4 des enzymes hépatiques [aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)]. Il n'existe aucun antidote spécifique pour IMBRUVICA. Les patients ayant ingéré une dose supérieure à celle recommandée doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC: L01EL01.

Mécanisme d'action
Ibrutinib est une petite molécule, puissante, inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition prolongée de l'activité enzymatique de la BTK. La BTK, membre de la famille des Tec kinases, 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 LCM, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et la LLC. Le rôle essentiel de la BTK dans la signalisation via les récepteurs de surface des cellules B résulte en une activation des voies nécessaires à la circulation, au chimiotactisme et à l'adhésion des cellules B. Les études précliniques ont montré qu'ibrutinib inhibe efficacement la prolifération et la survie *in vivo* des cellules B malignes ainsi que la migration cellulaire et l'adhésion au substrat *in vitro*.

Dans les modèles tumoraux précliniques, l'association d'ibrutinib et de vénétoclax a entraîné une apoptose cellulaire et une activité anti-tumorale accrues en comparaison à chaque agent seul. L'inhibition de la BTK par l'ibrutinib augmente la dépendance à BCL-2 des cellules de la LLC, un mécanisme de survie cellulaire, alors que le vénétoclax inhibe BCL-2 entrainant l'apoptose.

Lymphocytose
Après l'instauration du traitement, une augmentation réversible du nombre de lymphocyte (c.-à-d., augmentation ≥ 50 % par rapport à l'état initial et une numération > 5 000/mm^3), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez environ trois quart des patients ayant une LLC traités par IMBRUVICA. Cet effet a également été observé chez environ un tiers des patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire traités par IMBRUVICA. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques. Pour ces deux pathologies, la lymphocytose survient généralement pendant le premier mois de traitement par IMBRUVICA et se résout habituellement dans un délai médian de 8,0 semaines chez les patients atteints d'un LCM et de 14 semaines chez les patients atteints d'une LLC. Une augmentation importante du nombre de lymphocytes circulants (par exemple, > 400 000/mm^3) a été observée chez certains patients.

La lymphocytose n'a pas été observée chez les patients atteints de MW traités par IMBRUVICA.

Agrégation plaquettaire *in vitro*
Au cours d'une étude *in vitro*, l'ibrutinib a montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène. L'ibrutinib n'a pas montré d'inhibition significative de l'agrégation plaquettaire en utilisant d'autres agonistes de l'agrégation plaquettaire.

Effet sur l'intervalle QT/QTc et électrophysiologie cardiaque
L'effet de l'ibrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 20 sujets sains, de sexe masculin et féminin, dans une étude de l'allongement de l'intervalle QT en double aveugle, randomisée versus placebo et contrôles positifs. A une dose suprathérapeutique de 1680 mg, l'ibrutinib n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QTc de façon cliniquement significative. La limite supérieure maximum de l'intervalle de confiance bilatéral à 90% des différences moyennes, ajustées sur l'état initial, entre l'ibrutinib et le placebo était inférieure à 10 ms. Dans cette même étude, un rétrécissement de l'intervalle QTc concentration-dépendant a été observé (-5,3 ms [IC 90% : -9,4 ; -1,1] à une C_{max} de 719 ng/mL à la dose suprathérapeutique de 1 680 mg).

Efficacité et sécurité clinique

LCM
Traitement d'association chez des patients non précédemment traités pour un LCM, qui étaient éligibles à une autogreffe de cellules souches (AGCS)

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'IMBRUVICA chez des patients atteints d'un LCM non précédemment traité et éligibles à une autogreffe de cellules souches autologues (AGCS) ont été évaluées dans une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, à trois bras (TRIANGLE). L'étude TRIANGLE a randomisé 870 patients selon un ratio de 1:1:1 afin de recevoir soit :

- Bras IMBRUVICA : IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour (Jours 1 à 19) en association avec R-CHOP pendant trois cycles de 21 jours (Cycles 1, 3, 5) en alternance avec trois cycles de 21 jours de R-DHAP (Cycles 2, 4, 6) comme traitement d'induction, suivi de 2 ans d'IMBRUVICA à la dose de 560 mg par jour ;
- Bras IMBRUVICA + AGCS : IMBRUVICA à la dose de 560 mg une fois par jour (Jours 1 à 19) en association avec R-CHOP pendant trois cycles de 21 jours (Cycles 1, 3, 5) en alternance avec trois cycles de 21 jours de R-DHAP (Cycles 2, 4, 6) comme traitement d'induction, suivi

d'une chimiothérapie à haute dose et d'une AGSC, suivies de 2 ans d'IMBRUVICA à la dose de 560 mg par jour ;

- Bras AGCS : R-CHOP pendant trois cycles de 21 jours (Cycles 1, 3, 5) en alternance avec trois cycles de 21 jours de R-DHAP (Cycles 2, 4, 6) comme traitement d'induction, suivi d'une chimiothérapie à haute dose et d'une AGCS (bras témoin).

Les analyses de l'efficacité ont été réalisées sur 809 patients dans la population d'analyse complète (*full analysis set,* FAS) à l'aide de 3 comparaisons par paires des 3 bras de traitement : IMBRUVICA + AGCS contre AGCS ; IMBRUVICA contre AGCS ; et IMBRUVICA + AGCS contre IMBRUVICA. La population FAS incluait des patients qui avaient donné leur autorisation explicite pour que leurs données soient incluses conformément au Règlement général sur la protection des données de l'UE ou qui étaient décédés. Les résultats présentés proviennent uniquement du bras IMBRUVICA (N = 265) et du bras AGCS (N = 268).

L'induction par R-CHOP (rituximab 375 mg/m^2 au Jour 0 ou 1, cyclophosphamide 750 mg/m^2 au Jour 1, doxorubicine 50 mg/m^2 au Jour 1, vincristine 1,4 mg/m^2 jusqu'à un maximum de 2 mg au Jour 1, et prednisone 100 mg aux Jours 1 à 5) en alternance avec R-DHAP (rituximab 375 mg/m^2 au Jour 0 ou 1, dexaméthasone 40 mg les Jours 1 à 4, Ara-C 2x 2 g/m2 toutes les 12 heures le Jour 2, cisplatine 100 mg/m2 (alternativement oxaliplatine 130 mg/m²) le Jour 1, et G-CSF 5 µg/kg à partir du Jour 6 jusqu'à la récupération du nombre de globules blancs) était identique pour les 3 bras de traitement. Le traitement d'entretien par rituximab était autorisé dans tous les groupes de traitement (59,7 % dans le bras IMBRUVICA ; 62,5 % dans le bras AGCS) conformément aux recommandations nationales de traitement.

L'âge médian était de 57 ans (intervalle : 27 à 65 ans), 78 % étaient des hommes et 99 % étaient de type caucasien. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients présentaient un indice de performance ECOG à l'inclusion de 0 ou 1. À l'inclusion, 86 % des patients présentaient une maladie de stade IV selon l'Ann Arbor, et 57 %, 28 % et 15 % des patients présentaient un score de risque faible, intermédiaire et élevé selon l'indice pronostique international du LCM (International Prognostic Index, MIPI), respectivement. Parmi les patients, 11,6 % présentaient une histologie blastoïde ou pléomorphe. L'expression de p53 a été évaluée chez 64,6 % des patients ; une expression > 50 % était présente chez 14,1 % de ces patients. L'indice de prolifération de Ki-67 a été évalué chez 88,3 % des patients et 32,9 % de ces patients présentaient un indice de prolifération > 30 %.

La réponse tumorale a été évaluée selon les critères révisés du groupe de travail international (International Working Group, IWG) pour le lymphome non hodgkinien (LNH) (2007). Le critère d'évaluation principal était la survie sans échec (SSE), définie comme le délai entre la randomisation et une maladie stable à la fin de la chimio-immunothérapie d'induction, la progression de la maladie ou la mort toutes causes confondues, en fonction du premier évènement survenu.

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 54,9 mois, les résultats d'efficacité pour l'étude TRIANGLE sont présentés dans le Tableau 4. Les courbes de Kaplan-Meier pour la SSE et la SG sont présentées dans les Figures 1 et 2, respectivement.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LCM non précédemment traité (TRIANGLE) (population FAS)

Critère d'évaluation	Bras IMBRUVICA N = 268	Bras AGCS N = 269
Survie sans échec[±]		
Nombre d'événements (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Maladie stable à la fin de l'induction	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Progression de la maladie	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Nombre de décès	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Médiane (IC à 95 %), mois	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
Bras IMBRUVICA contre AGCS HR (IC à 98,33 %) (Valeur de p)[*]	0,639 (0,428 ; 0,953) (0,0068)	
Survie globale[§]		
Nombre de décès (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Bras IMBRUVICA contre AGCS HR (IC à 95 %) (Valeur de p)*	0,522 (0,341 ; 0,799) (0,0023)	
Taux de réponse globale (%)[§] (95% CI)	258 (96,3 %) (93.3% ; 98.2%)	248 (92,2 %) (88.3% ; 95.1%)
Taux de RC (%)[§] (95% CI)	180 (67,2 %) (61.2% ; 72.8%)	174 (64,7 %) (58.7% ; 70.4%)

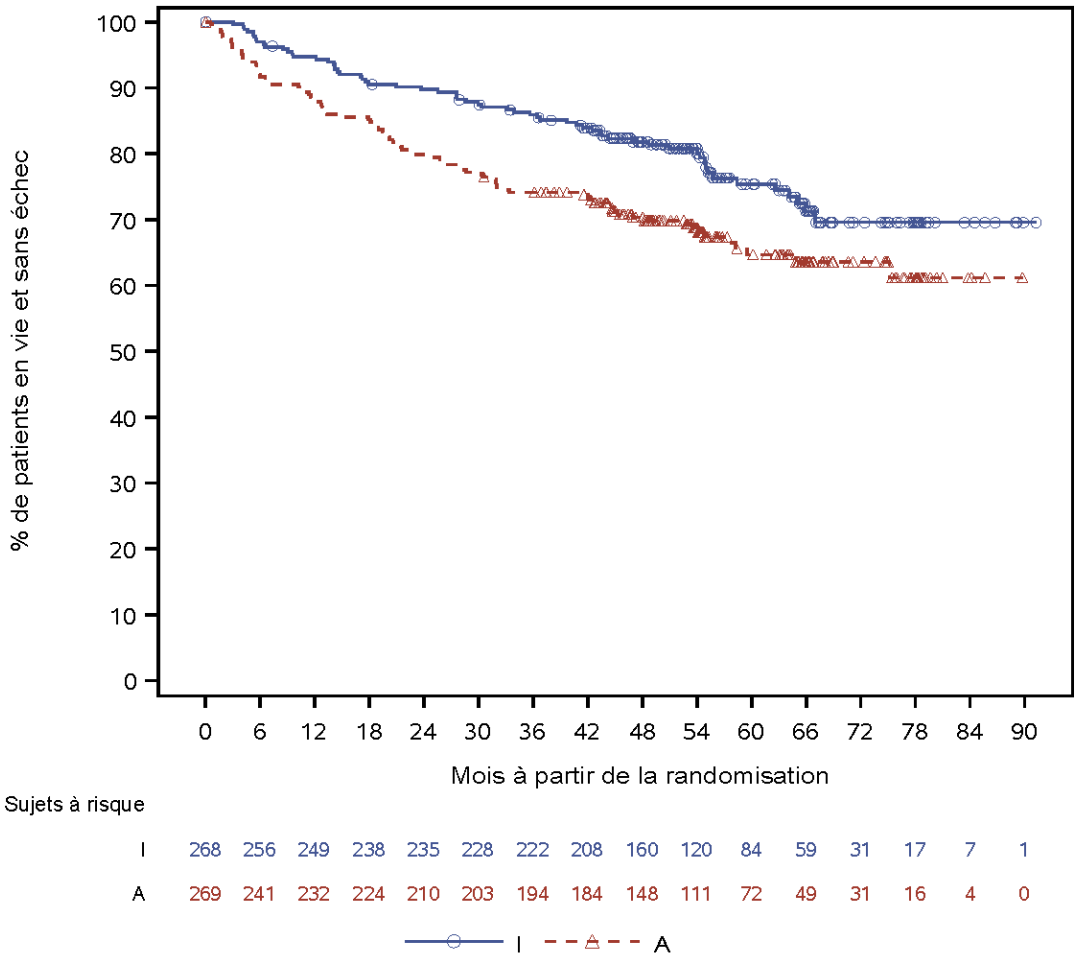
SSE = survie sans échec ; NE = non estimable ; HR = rapport de risque (d'après le modèle de régression de Cox non stratifié) ; RR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; FAS = la population d'analyse complète

[±] Les résultats de la SSE ne sont pas contrôlés pour l'erreur de type 1, car ces analyses sont dérivées d'analyses supplémentaires effectuées à des fins d'enregistrement.

[*]Les valeurs de p bilatérales proviennent d'un test log-rank non stratifié ; les valeurs p ont été testées sur la base de $p < 0,0167$

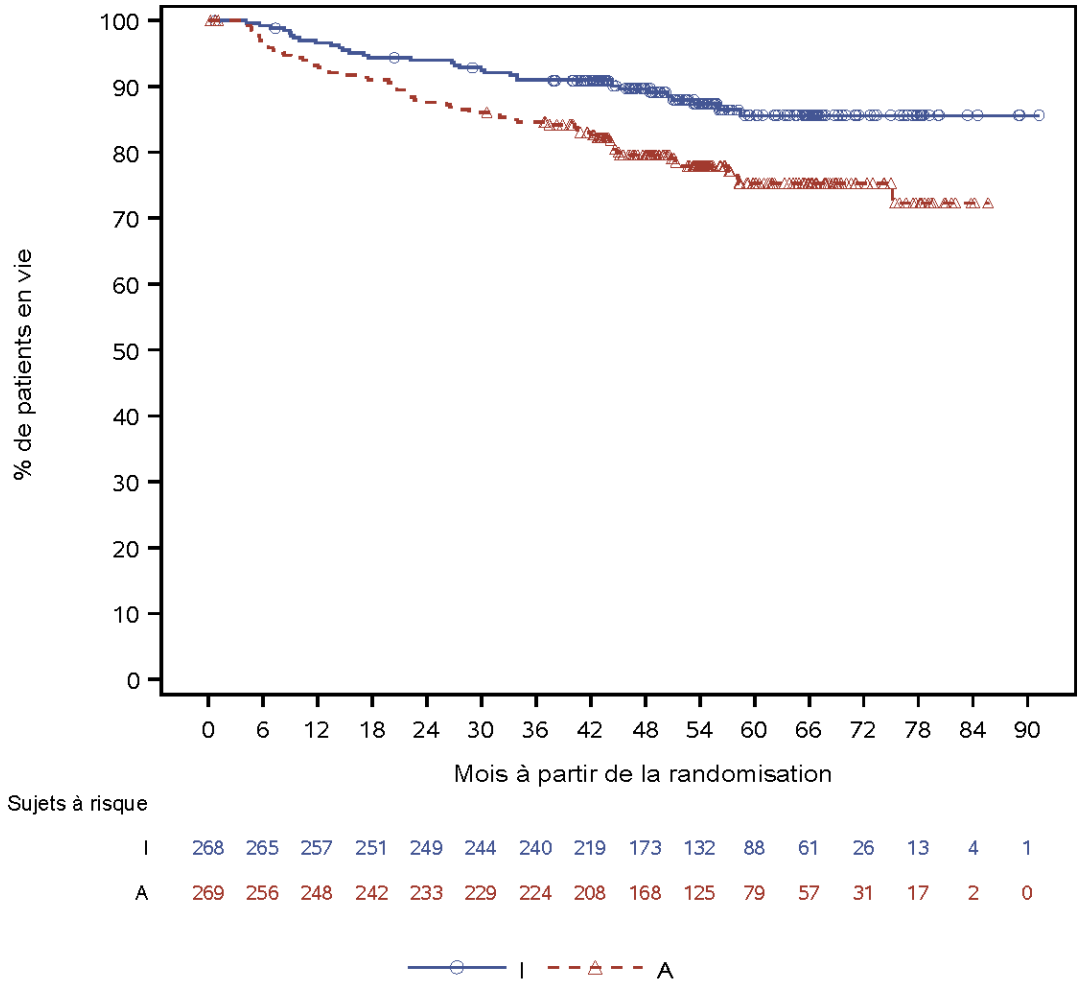
[§]Les résultats présentés sont dérivés de l'analyse descriptive

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans échec évaluée par le réseau européen du LCM (European MCL Network) dans l'étude TRIANGLE (population FAS)*



* I = IMBRUVICA; A =AGCS

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG§ dans l'étude TRIANGLE (population FAS)*



* I = IMBRUVICA; A =AGCS
§Les résultats présentés sont dérivés de l'analyse descriptive

Patients atteints d'un LCM ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure
Monothérapie
La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans une seule étude ouverte, multicentrique, de phase 2 (PCYC-1104-CA) de 111 patients. L'âge médian était de 68 ans (intervalle allant de 40 à 84 ans), 77 % étaient des hommes et 92 % étaient caucasiens. Les patients avec un indice de performance ECOG de 3 ou plus ont été exclus de l'étude. Le délai médian depuis le diagnostic était de 42 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (intervalle allant de 1 à 5 traitements) dont 35 % des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie à haute dose, 43 % du bortézomib, 24 % du lénalidomide et 11 % une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches. A l'inclusion, 39 % des patients avaient une maladie à forte masse tumorale (≥ 5 cm), 49 % avaient un score de risque élevé selon le « Simplified MCL International Prognostic Index » (sMIPI) et 72 % avaient une maladie à un stade avancé (atteinte extranodale et/ou médullaire) lors de la sélection.

IMBRUVICA a été administré par voie orale à la dose de 560 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères révisés du groupe de travail international (IWG) pour les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). L'objectif principal de cette étude était le taux de réponse globale évalué par les investigateurs. Les réponses à IMBRUVICA sont décrites dans le Tableau 5.

Tableau 5 : ORR et DOR chez les patients avec un LCM en rechute ou réfractaire (Etude PCYC-1104-CA)

	Total N = 111
Taux de réponse globale (%)	67,6
IC à 95 % (%)	(58,0 ; 76,1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Durée médiane de la réponse (RC+RP) (mois)	17,5 (15,8, NA)
Délai médian jusqu'à la réponse initiale, mois (intervalle)	1,9 (1,4-13,7)
Délai médian pour obtenir une RC, mois (intervalle)	5,5 (1,7-11,5)

ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; DOR = duration of response (durée de la réponse) ; IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; NA = non atteint.

Les données d'efficacité ont été par la suite évaluées par un comité de revue indépendant et ont montré un taux de réponse globale de 69 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 21 % et un taux de réponse partielle (RP) de 48 %. Le comité de revue indépendant a estimé que la durée médiane de la réponse était de 19,6 mois.

La réponse globale à IMBRUVICA était indépendante des traitements antérieurs, y compris du bortézomib et du lénalidomide, des facteurs pronostics ou des facteurs de risque sous-jacents, de la masse tumorale de la maladie, du sexe ou de l'âge.

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA ont été démontrées dans une étude randomisée de phase 3, en ouvert, multicentrique de 280 patients atteints d'un LCM ayant reçu au moins un traitement antérieur (étude MCL3001). Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin de recevoir soit IMBRUVICA par voie orale à la dose de 560 mg une fois par jour pendant 21 jours, soit temsirolimus par voie intraveineuse à la dose de 175 mg aux jours 1, 8 et 15 du premier cycle suivi par 75 mg aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle suivant de 21 jours. Le traitement dans les deux bras était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'âge médian était de 68 ans (intervalle allant de 34 à 88 ans), 74 % étaient des hommes et 87 % étaient caucasiens. Le délai médian depuis le diagnostic était de 43 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 9 traitements), incluant 51 % des patients ayant reçu précédemment une chimiothérapie à forte-dose, 18 % du bortézomib, 5 % du lenalidomide et 24 % une greffe de cellules souches. A l'inclusion, 53 % des patients avaient une maladie à forte masse tumorale (≥5 cm), 21 % avaient un score de risque élevé selon le Simplified MIPI, 60 % avaient une atteinte extranodale et 54 % avaient une atteinte médullaire.

La survie sans progression a été évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères révisés du groupe de travail international (IWG) pour les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Les résultats d'efficacité de l'étude MCL3001 sont décrits dans le Tableau 6 et la courbe Kaplan Meier de la survie sans progression dans la Figure 3.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire (étude MCL 3001)

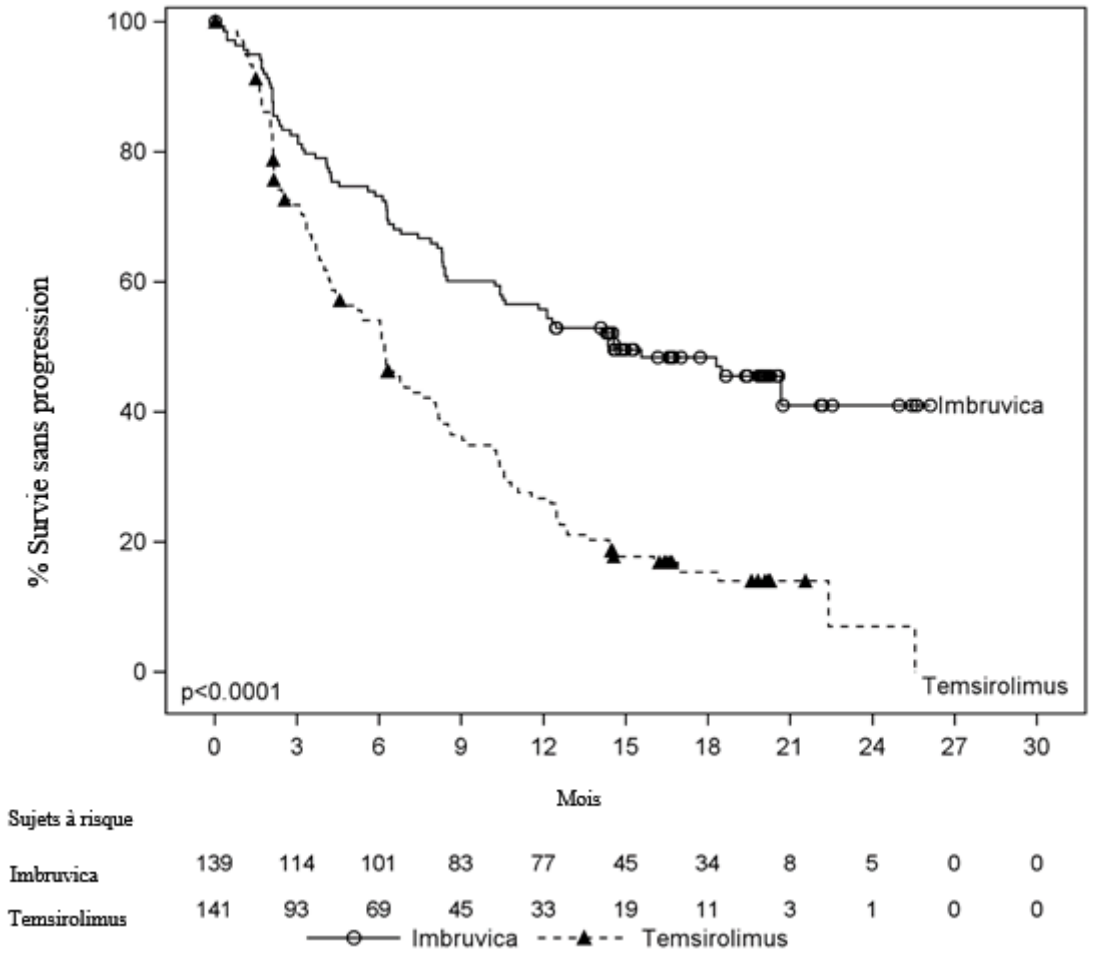
Critère d'efficacité	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS		
Médiane de PFS (IC à 95 %), (mois)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Valeur de p	p < 0,0001	

PFS = progression free survival (survie sans progression) ; ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; NE = non estimable ; HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance

[a] Evaluation par le comité de revue indépendant.

Une proportion plus faible de patients traités par ibrutinib a présenté une aggravation clinique significative des symptômes du lymphome *versus* temsirolimus (27 % *versus* 52 %) et l'aggravation des symptômes est survenue plus lentement avec ibrutinib *versus* temsirolimus (HR 0,27, p<0,0001).

Figure 3 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude MCL3001



LLC
Patients atteints d'une LLC non précédemment traités
Monothérapie
Une étude randomisée, multicentrique, en ouvert de phase 3 (PCYC-1115-CA) évaluant IMBRUVICA *versus* chlorambucil a été conduite chez des patients atteints d'une LLC, naïfs de traitement et âgés de 65 ans ou plus. Les patients entre 65 et 70 ans présentaient nécessairement au moins une comorbidité qui empêchait l'utilisation en première ligne d'une chimio-immunothérapie comprenant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab.
Les patients (n = 269) ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin de recevoir soit IMBRUVICA à la dose de 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, soit chlorambucil à une dose initiale de 0,5 mg/kg les jours 1 et 15 de chaque cycle de traitement de 28 jours pour un maximum de 12 cycles, avec une possibilité d'augmenter la dose à 0,8 mg/kg selon la tolérance du patient. Après confirmation de la progression de la maladie, les patients sous chlorambucil ont pu changer de bras de traitement et recevoir ibrutinib.

L'âge médian était de 73 ans (intervalle allant de 65 à 90 ans), 63 % étaient des hommes et 91 % étaient caucasiens. Quatre-vingt-onze pourcent des patients avaient un indice de performance ECOG à l'inclusion de 0 ou 1 et 9 % avaient un indice de performance ECOG de 2. L'étude incluait 269 patients avec une LLC. A l'inclusion, 45 % des patients avaient un stade clinique avancé (stade III ou IV de Rai), 35 % des patients avaient au moins une tumeur ≥ 5 cm, 39 % avaient une

anémie à l'inclusion, 23 % avaient une thrombopénie à l'inclusion, 65 % avaient un taux de β2-microglobuline > 3500 mcg/L, 47 % avaient une CrCL< 60 ml/min, 20 % des patients présentaient une délétion 11q, 6 % des patients présentaient une mutation de la protéine tumorale 53 (TP53)/délétion 17p et 44 % des patients présentaient un statut non muté des gènes des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGHV [immunoglobulin heavy chain variable region]).

La survie sans progression, évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères de « l'International Workshop » pour la LLC (iwCLL), a montré une diminution statistiquement significative de 84 % du risque de décès ou de progression chez les patients du bras IMBRUVICA. Les résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1115-CA sont décrits dans le Tableau 7 et les courbes Kaplan-Meier de survie sans progression et de survie globale sont présentées dans les Figures 4 et 5, respectivement.

Une amélioration durable statistiquement significative du taux de plaquettes ou d'hémoglobine a été observée dans la population en intention de traiter [ITT] en faveur d'ibrutinib *versus* chlorambucil. Chez les patients ayant une cytopénie à l'inclusion, l'amélioration hématologique durable était : plaquettes 77,1 % *versus* 42,9 %, hémoglobine 84,3 % *versus* 45,5 % pour ibrutinib et chlorambucil, respectivement.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité dans l'étude PCYC-1115-CA

Critère d'efficacité	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucil N = 133**
PFS[a]		
Nombre d'évènements (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	18,9 (14,1 ; 22,0)
HR (IC à 95 %)	0,161 (0,091 ; 0,283)	
ORR[a] (RC + RP)	82,4 %	35,3 %
Valeur de p	< 0,0001	
OS[b]		
Nombre de décès (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (IC à 95 %)	0,163 (0,048 ; 0,558)	

PFS = progression-free survival (survie sans progression) ; ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; OS = overall survival (survie globale) ; IC = intervalle de confiance ; HR = Hazard Ratio ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

[a] Evaluation par le comité de revue indépendant, suivi médian de 18,4 mois.

[b] Médiane de survie globale non atteinte dans les deux bras. p < 0,005 pour la survie globale.

Figure 4 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1115-CA

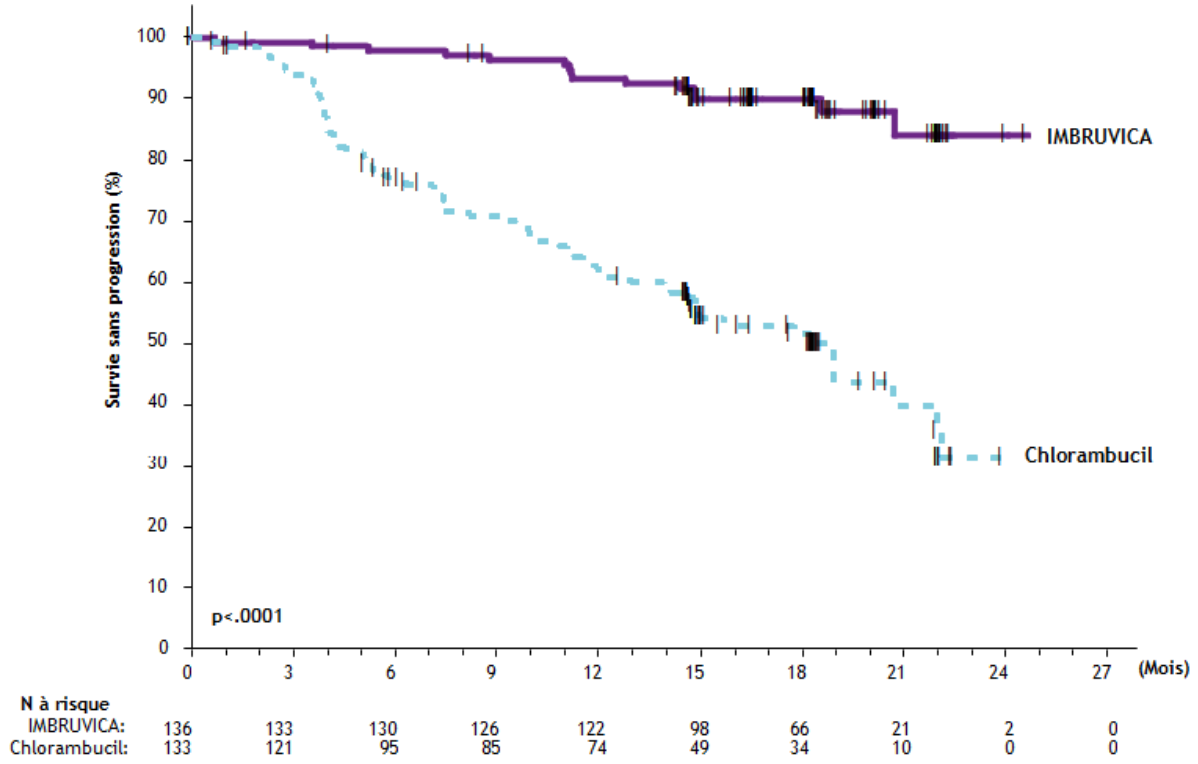
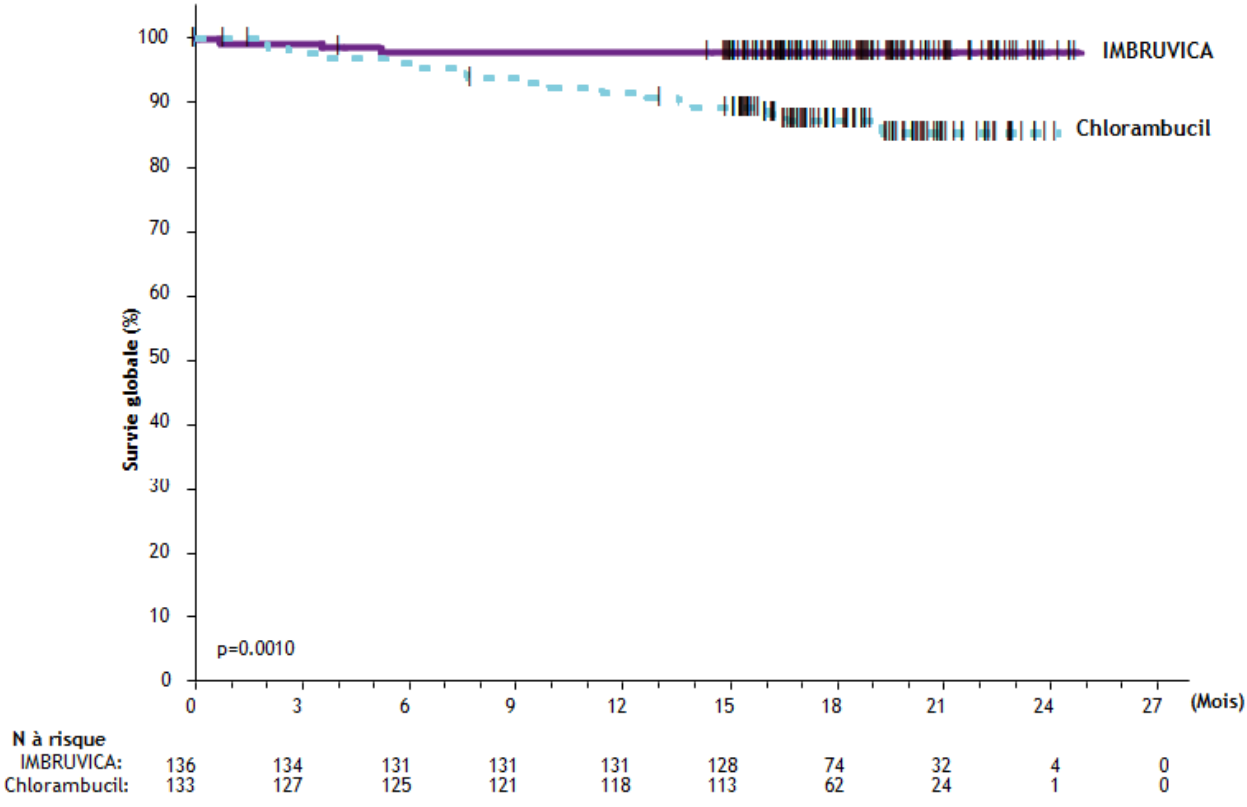


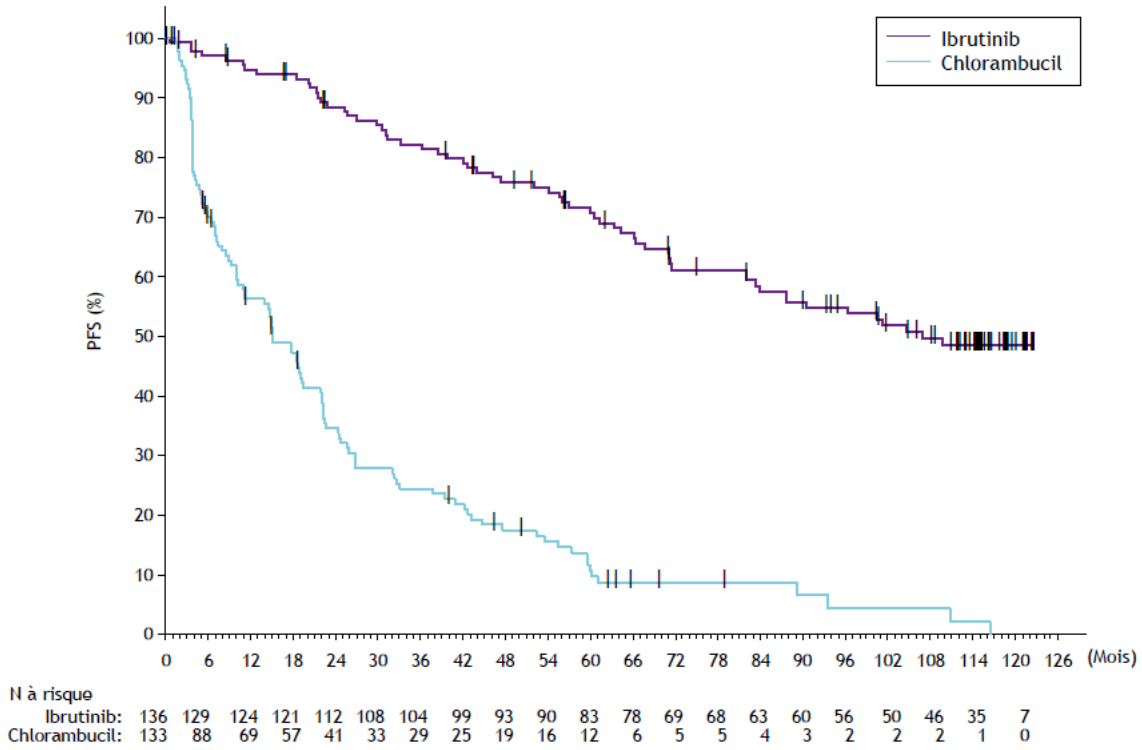
Figure 5 : Courbe Kaplan-Meier de l'OS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1115-CA



L'effet thérapeutique de l'ibrutinib dans l'étude PCYC-1115-CA était similaire pour les patients à haut risque avec une mutation TP53/délétion 17p, délétion 11q et/ou un statut non muté des IGHV.

Analyse finale avec un suivi < 9 ans (115 mois)
Avec un suivi médian de 115 mois dans l'étude PCYC-1115-CA et son étude d'extention, une diminution de 85% du risque de décès ou de progression évaluée par l'investigateur a été observée pour les patients du bras IMBRUVICA. La PFS médiane évaluée par l'investigateur était de 107 mois dans le bras IMBRUVICA et de 15 mois dans le bras chlorambucil ; (HR = 0,155 [IC à 95% (0,110, 0,220)]). La courbe Kaplan-Meier mise à jour pour la PFS est présentée dans la Figure 6. Une amélioration de l'ORR a été maintenue pour le bras ibrutinib (91,2%) comparé au bras chlorambucil (36,8%). Le taux de réponse complète (CR et CRi) dans le bras IMBRUVICA a augmenté de 11% à 36% entre l'analyse primaire et la clôture de l'étude. L'estimation Kaplan-Meier pour l'OS à 108 mois était de 68,0% dans le bras IMBRUVICA.

Figure 6 : Courbe Kaplan-Meier de la PFS (Population ITT) dans l'étude PCYC-1115-CA avec un suivi de 115 mois



Traitement en association
La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients atteints d'une LLC/LL et non préalablement tratiés ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (PCYC-1130-CA) portant sur IMBRUVICA en association à de l'obinutuzumab versus le chlorambucil en association avec de l'obinutuzumab. L'étude a inclus des patients âgés de 65 ans ou plus ou < 65 ans avec des pathologies co-existantes, une fonction rénale altérée mesurée par une clairance de la créatinine < 70 ml/min ou une présence de la mutation de TP53/délétion 17p. Les patients (n = 229) ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin de recevoir IMBRUVICA à la dose quotidienne de 420 mg jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable ou du chlorambucil à la dose de 0,5 mg/kg les Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant 6 cycles. Dans les deux bras, les patients ont reçu 1 000 mg d'obinutuzumab les Jours 1, 8 et 15 du premier cycle, suivis du traitement le premier jour des 5 cycles ultérieurs (au total, 6 cycles, de 28 jours chacun). La première dose d'obinutuzumab a été divisée entre le Jour 1 (100 mg) et le Jour 2 (900 mg).

L'âge médian était de 71 ans (intervalle allant de 40 à 87 ans), 64 % étaient des hommes et 96 % étaient caucasiens. Tous les patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 (48 %) ou de

1-2 (52 %) à l'inclusion. À l'inclusion, 52 % des patients présentaient un stade clinique avancé (stade de Rai III ou IV), 32 % des patients présentaient une masse tumorale (≥ 5 cm), 44 % avaient une anémie lors de l'inclusion, 22 % avaient une thrombopénie lors de l'inclusion, 28 % avaient une CLCr < 60 ml/min, et le score CIRS-G médian était de 4 (intervalle allant de 0 à 12). À l'inclusion, 65 % des patients présentaient une LLC/LL avec des facteurs de risque élevés (mutation TP53/délétion 17p [18 %], délétion 11q [15 %] ou profil non muté des IGHV [54 %]).

La survie sans progression (PFS), évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères iwCLL, a indiqué une diminution statistiquement significative de 77 % du risque de décès ou de progression dans le bras IMBRUVICA. Avec une durée médiane de suivi pendant l'étude de 31 mois, la PFS médiane n'a pas été atteinte dans le bras IMBRUVICA+obinutuzumab et elle était de 19 mois dans le bras Chlorambucil+obinutuzumab. Les résultats d'efficacité pour l'étude PCYC 1130 CA figurent dans le Tableau 8 et la courbe Kaplan-Meier pour la PFS se trouve dans la Figure 7.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité dans l'étude PCYC-1130-CA

Critère d'évaluation	**IMBRUVICA+Obinutuzumab N = 113**	**Chlorambucil+Obinutuzumab N = 116**
Survie sans progression[a]		
Nombre d'événements (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Taux de réponse globale[a] (%)	88,5	73,3
RC[b]	19,5	7,8
RP[c]	69,0	65,5

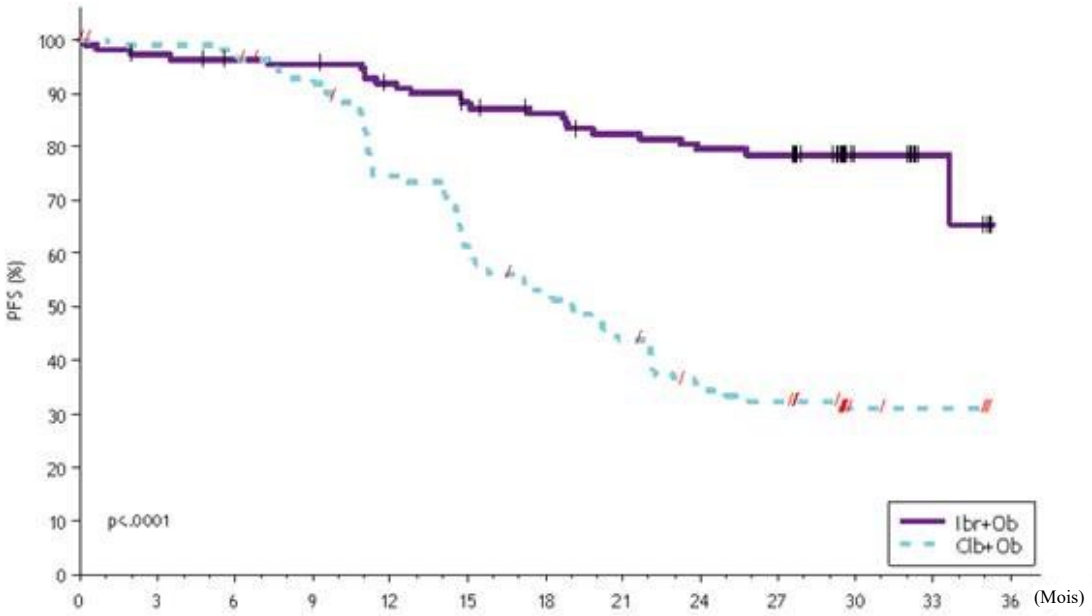
IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

[a] Évaluation par le comité de revue indépendant.

[b] Inclut 1 patient dans le bras IMBRUVICA+obinutuzumab avec une réponse complète avec une régénération médullaire incomplète (CRi).

[c] RP = RP+RPn.

Figure 7 : Courbe Kaplan-Meier de la PFS (Population ITT) dans l'étude PCYC-1130-CA



L'effet thérapeutique de l'ibrutinib était similaire dans la population atteinte de LLC/LL à haut risque (mutation TP53/délétion 17p, délétion 11q ou statut non muté des IGHV), avec un HR de PFS de 0,15 [IC à 95 % (0,09, 0,27)], comme indiqué dans le Tableau 9. Les estimations du taux de PFS à 2 ans pour la population atteinte de LLC/LL à haut risque étaient de 78,8 % [IC à 95 % (67,3, 86,7)] et de 15,5 % [IC à 95 % (8,1, 25,2)] dans le bras IMBRUVICA+obinutuzumab et dans le bras Chlorambucil+obinutuzumab, respectivement.

Tableau 9 : Analyse de sous-groupes de la PFS (Étude PCYC-1130-CA)

	N	Hazard Ratio	IC à 95 %
Tous les patients	229	0,231	0,145, 0,367
Risque élevé (délétion 17p/TP53/délétion 11q/profil non muté des IGHV)			
Oui	148	0,154	0,087, 0,270
Non	81	0,521	0,221, 1,231
Délétion 17p/TP53			
Oui	41	0,109	0,031, 0,380
Non	188	0,275	0,166, 0,455
FISH			
Délétion 17p	32	0,141	0,039, 0,506
Délétion 11q	35	0,131	0,030, 0,573
Autres	162	0,302	0,176, 0,520
Profil non muté des IGHV			
Oui	123	0,150	0,084, 0,269
Non	91	0,300	0,120, 0,749
Âge			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
Masse tumorale			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Stade de Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG selon CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Hazard ratio basé sur une analyse non stratifiée

Des réactions associées à la perfusion tous grades confondus ont été observées chez 25 % des patients traités par IMBRUVICA+obinutuzumab et chez 58 % des patients traités par chlorambucil+obinutuzumab. Des réactions associées à la perfusion de grade 3 ou de grade supérieur ont été observées chez 3 % des patients traités par IMBRUVICA+obinutuzumab et chez 9 % des patients traités par chlorambucil+obinutuzumab.

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients atteints d'une LLC ou LL non préalablement traités ont fait l'objet d'une évaluation supplémentaire, dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert (E1912) portant sur IMBRUVICA en association avec le rituximab (IR) en comparaison à la chimio-immunothérapie standard fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR). L'étude incluait des patients non préalablement traités, atteints de LLC ou de LL, âgés de 70 ans ou moins. Les patients ayant une délétion 17p ont été exclus de l'étude. Les patients (n = 529) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit IR soit FCR. IMBRUVICA a été administré à une dose de 420 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La fludarabine a été administrée à la dose de 25 mg/m², et le cyclophosphamide a été administré à la dose de 250 mg/m², tous les deux aux Jours 1, 2 et 3 des Cycles 1 à 6. Le rituximab a été initié au Cycle 2 pour le bras IR et au Cycle 1 pour le bras FCR et a été administré à la dose de 50 mg/m² au Jour 1 du premier cycle, à la dose de 325 mg/m² au Jour 2 du premier cycle, et à

la dose de 500 mg/m² au Jour 1 des 5 cycles suivants, pour un total de 6 cycles. Chaque cycle avait une durée de 28 jours.

L'âge médian était de 58 ans (intervalle allant de 28 à 70 ans), 67 % étaient des hommes, et 90 % étaient Caucasiens. Tous les patients avaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (98 %) ou de 2 (2 %). A l'inclusion, 43 % des patients présentaient un stade III ou IV de Rai et 59 % des patients présentaient une LLC/LL à hauts facteurs de risque (mutation TP53 [6 %], del11q [22 %] ou statut non muté des IGHV [53 %]).

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 37 mois, les résultats d'efficacité de l'étude E1912 sont présentés dans le tableau 10. Les courbes Kaplan-Meier de PFS, évaluée selon les critères iwCLL, et de l'OS sont représentées dans les figures 8 et 9, respectivement.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité de l'étude E1912

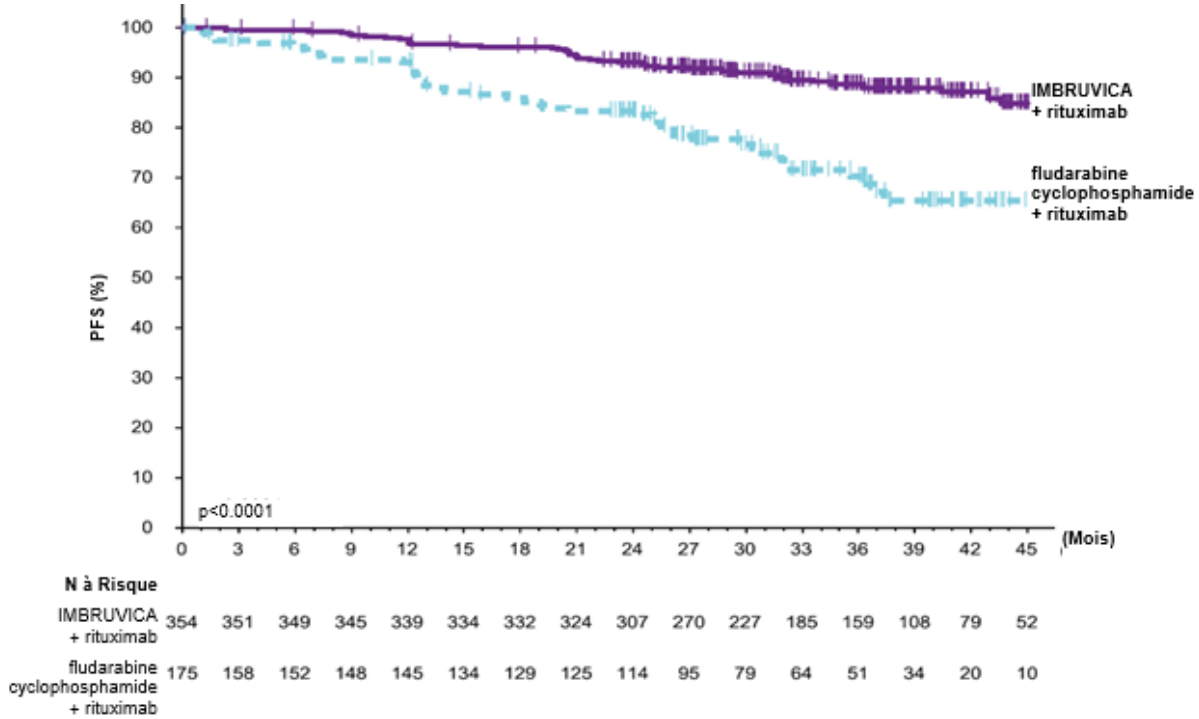
Critère d'évaluation	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, et Rituximab (FCR) N=175
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	41 (12)	44 (25)
Progression de la maladie	39	38
Événements de décès	2	6
Médiane (IC à 95 %), mois	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (IC à 95 %)	0,34 (0,22, 0,52)	
Valeur de p[a]	<0,0001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	4 (1)	10 (6)
HR (IC à 95 %)	0,17 (0,05, 0,54)	
Valeur de p[a]	0,0007	
Taux de réponse globale[b] (%)	96,9	85,7

[a] La valeur de p provient du test log-rank non stratifié.

[b] Évalué par l'investigateur.

HR = hazard ratio; NE = non évaluable

Figure 8 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (population ITT) de l'étude E1912



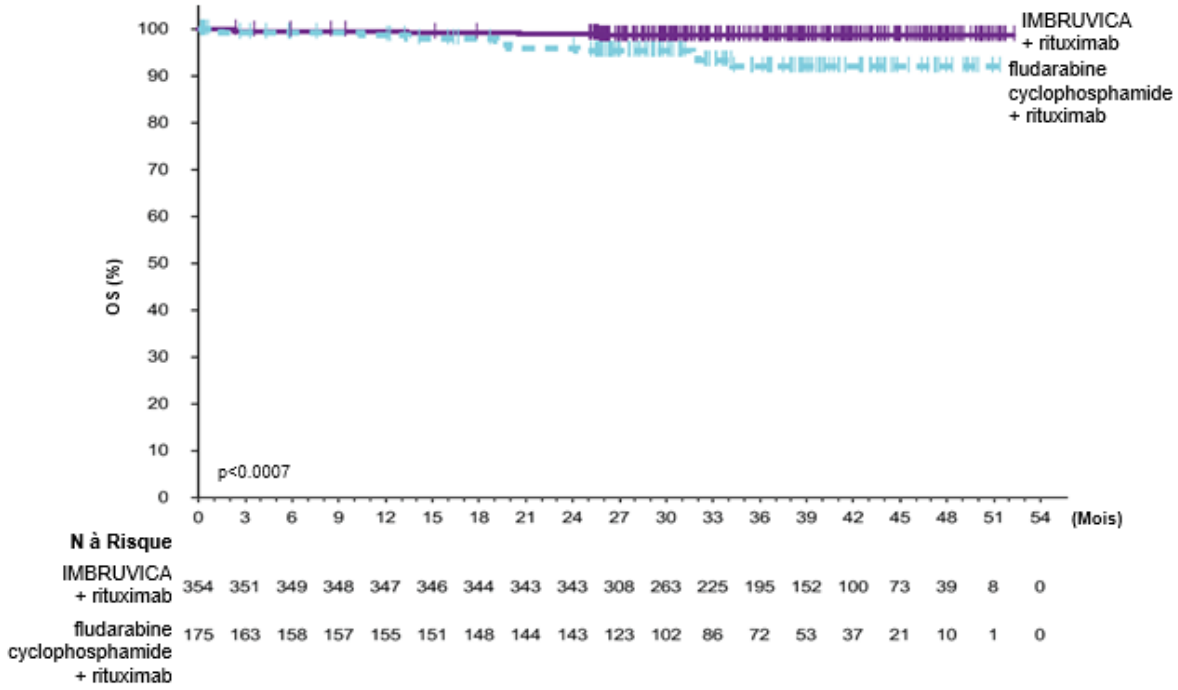
L'effet thérapeutique de l'ibrutinib était similaire au sein de la population de patients atteints de LLC/LL à haut risque (mutation TP53, del11q, ou statut non muté des IGHV), avec un HR de PFS de 0,23 [IC à 95 %(0,13, 0,40)], p <0,0001, comme le montre le Tableau 11. Les estimations des taux de PFS à 3 ans de la population LLC/LL à haut risque étaient de 90,4 % [IC à 95 % (85,4, 93,7)] et de 60,3 % [IC à 95 % (46,2, 71,8)] dans les bras IR et FCR, respectivement.

Tableau 11 : Analyse des sous-groupes pour la PFS (étude E1912)

	N	Hazard Ratio	IC à 95 %
Tous les sujets	529	0,340	0,222, 0,522
Haut risque (TP53/del11q/IGHV non muté)			
Oui	313	0,231	0,132, 0,404
Non	216	0,568	0,292, 1,105
del11q			
Oui	117	0,199	0,088, 0,453
Non	410	0,433	0,260, 0,722
Profil non muté des IGHV			
Oui	281	0,233	0,129, 0,421
Non	112	0,741	0,276, 1,993
Masse tumorale			
<5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Stade de Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224, 0,708
III/IV	228	0,281	0,148, 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138, 0,422
1-2	194	0,551	0,271, 1,118

Hazard ratio basé sur des analyses non-stratifiées

Figure 9 : Courbe Kaplan-Meier de OS (population ITT) de l'étude E1912



Traitement d'association à durée fixe
La sécurité d'emploi et l'efficacité d'un traitement à durée fixe par IMBRUVICA en association avec le vénétoclax comparativement au chlorambucil en association avec l'obinutuzumab chez des patients atteints d'une LLC sans traitement antérieur, ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CLL3011). L'étude a recruté des patients atteints de LLC sans traitement antérieur, âgés de 65 ans ou plus, ainsi que des patients adultes < 65 ans présentant un score CIRS >6 ou une CLCr ≥ 30 à <70 mL/min. Les patients présentant une délétion 17p ou des mutations connues de TP53 ont été exclus. Les patients (n = 211) ont été randomisés selon un rapport de 1 :1 pour recevoir soit IMBRUVICA en association avec le vénétoclax soit le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab. Les patients dans le bras IMBRUVICA plus vénétoclax ont reçu IMBRUVICA en monothérapie pendant 3 cycles, suivi d'IMBRUVICA en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (comprenant un calendrier de titrage de dose de 5 semaines). Chaque cycle avait une durée de 28 jours. IMBRUVICA a été administré à une dose de 420 mg par jour. Le vénétoclax a été administré une fois par jour, en commençant par 20 mg pendant la semaine 1, suivis par 1 semaine à chaque niveau de dose de 50 mg, 100 mg, et 200 mg, puis la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Les patients randomisés dans le bras chlorambucil plus obinutuzumab ont reçu le traitement pendant 6 cycles. L'obinutuzumab a été administré à une dose de 1 000 mg les Jours 1, 8 et 15 du Cycle 1. Dans les Cycles 2 à 6, 1 000 mg d'obinutuzumab ont été administrés le Jour 1. Le chlorambucil a été administré à une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel les Jours 1 et 15 des Cycles 1 à 6. Les patients présentant une progression confirmée par les critères iwCLL après l'achèvement de l'un ou l'autre schéma thérapeutique à durée fixe ont pu être traités par IMBRUVICA en monothérapie.

L'âge médian était de 71 ans (intervalle, 47 à 93 ans), 58 % étaient de sexe masculin, et 96% étaient Caucasiens. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (35 %), 1 (53 %), ou 2 (12 %). À l'initiation, 18 % des patients avaient une LLC présentant la délétion 11q et 52 % un statut non muté des IGHV.

À l'évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale à l'initiation, 25 % des patients présentaient une masse tumorale importante. Après 3 cycles de traitement d'induction par IMBRUVICA en monothérapie, 2 % des patients présentaient une masse tumorale importante. La masse tumorale importante a été définie par tout ganglion lymphatique ≥10 cm ; ou tout ganglion lymphatique ≥5 cm et une numération absolue des lymphocytes $\geq 25 \times 10^9$/L.

Avec un suivi médian de 28 mois, les résultats d'efficacité de l'étude CLL3011 évalués par un CRI selon les critères iwCLL sont présentés dans le Tableau 12, la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée en Figure 10, et les taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 12 : Résultats d'efficacité dans l'étude CLL3011

Critère d'évaluation[a]	IMBRUVICA + Vénétoclax N = 106	Chlorambucil + Obinutuzumab N=105
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Médiane (IC à 95 %), mois	NE (31,2 ; NE)	21.0 (16,6 ; 24,7)
RR (IC à 95 %)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valeur de p[b]	<0,0001	
Taux de réponse complète (%)[c]	38,7	11,4
IC à 95 %	(29,4 ; 48,0)	(5,3 ; 17,5)
Valeur-p[d]	<0,0001	
Taux de réponse globale (%)[e]	86,8	84,8
IC à 95 %	(80,3 ; 93,2)	(77,9 ; 91,6)

[a] Basé sur l'évaluation du comité de revue indépendant

[b] La valeur de p est obtenue à partir du test log-rank stratifié

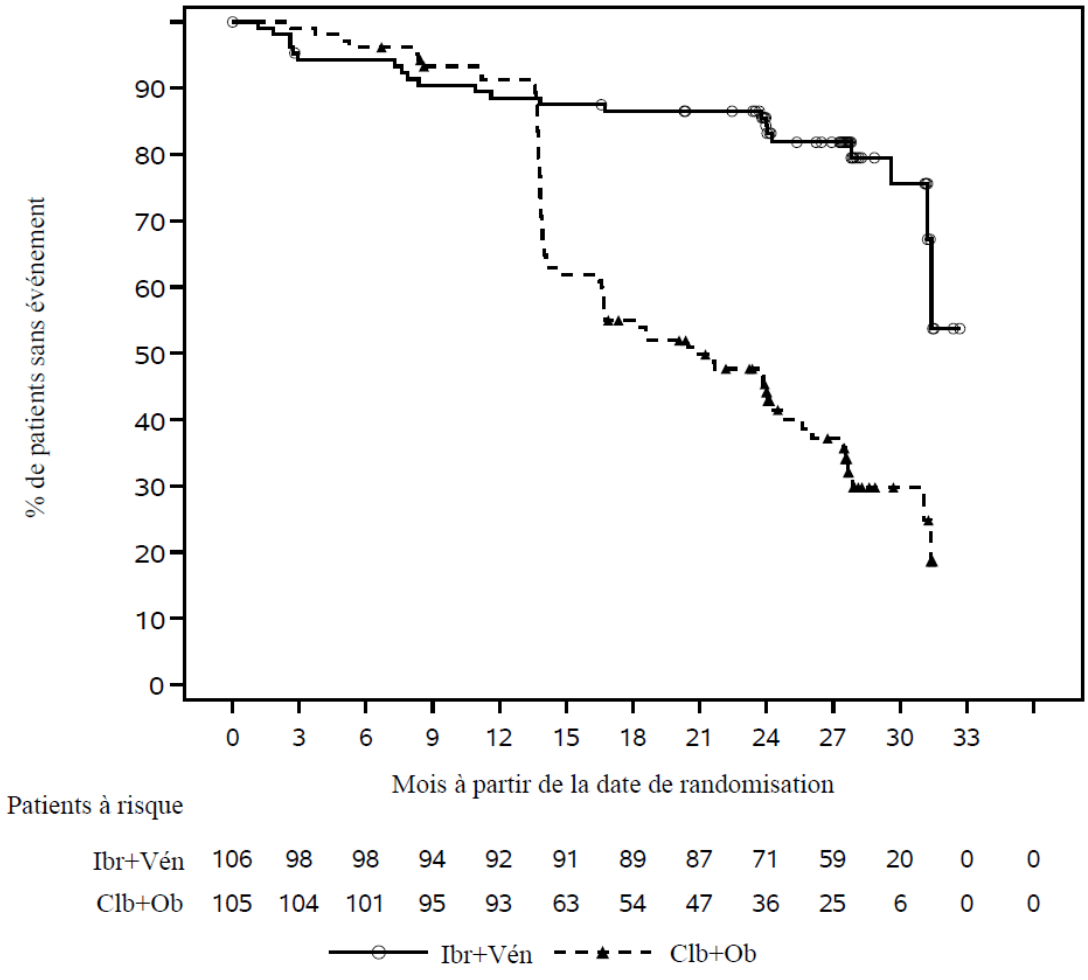
[c] Comprend 3 patients dans le bras IMBRUVICA + vénétoclax présentant une réponse complète avec un rétablissement médullaire incomplet (CRi)

[d] La valeur-p est obtenue à partir d'un test χ^2 Cochran-Mantel-Haenszel

[e] Réponse globale = RC+RCi+RPn+RP

RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec rétablissement médullaire incomplet ; RR = ratio de risque ; NE = non évaluable ; RPn = réponse nodulaire partielle ; RP = réponse partielle

Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (Population en ITT) chez les patients atteints de LLC dans l'étude CLL3011



L'effet du traitement par IMBRUVICA plus vénétoclax était cohérent sur l'ensemble de la population LLC à haut risque (mutation TP53, délétion 11q, ou statut IGHV non muté), avec un HR de SSP de 0,23 [IC à 95 % (0,13 ; 0,41)].

Les données de survie globale n'étaient pas matures. Avec un suivi médian de 28 mois, il n'y avait aucune différence significative entre les bras de traitement, avec un total de 23 décès : 11 (10,4 %) dans le bras IMBRUVICA plus vénétoclax et 12 (11,4 %) dans le bras chlorambucil plus obinutuzumab avec un HR de SG de 1,048 [IC à 95 % (0,454 ; 2,419)]. Après un suivi supplémentaire de 6 mois, 11 (10,4 %) et 16 (15,2 %) décès ont été rapportés respectivement dans le bras IMBRUVICA plus vénétoclax et dans le bras chlorambucil plus obinutuzumab, avec un HR de SG estimé à 0,760 [IC à 95 % (0,352 ; 1,642]).

Tableau 13 : Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale dans l'étude CLL3011

	Test de SNG[a]		**Cytométrie de flux[b]**	
	IMBRUVICA + Vénétoclax N = 106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**	**IMBRUVICA + Vénétoclax N = 106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N = 105**
Taux de négativité MRD				
Moelle osseuse, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
IC à 95 %	(46,2 ; 65,1)	(13,2 ; 28,7)	(59,0 ; 76,8)	(14,8 ; 30,9)
Valeur-de p	<0,0001			
Sang périphérique, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
IC à 95 %	(50,1 ; 68,8)	(30,6 ; 49,4)	(72,6 ; 87,8)	(37,1 ; 56,2)
Taux de négativité MRD à trois mois après la fin du traitement				
Moelle osseuse, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
IC à 95 %	(42,4 ; 61,4)	(9,9 ; 24,4)	(47,2 ; 66,0)	(9,1 ; 23,2)
Sang périphérique, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
IC à 95 %	(45,2 ; 64,2)	(29,7 ; 48,4)	(52,0 ; 70,6)	(31,5 ; 50,4)

Les valeurs de p sont obtenues à partir du test de χ^2 Cochran-Mantel-Haenszel. La valeur-de p du taux de négativité de la MRD dans la moelle osseuse par SNG était l'analyse principale de la MRD.

[a] Basé sur un seuil de 10^{-4} en utilisant un test de séquençage nouvelle génération (clonoSEQ)

[b] La MRD a été évaluée par une cytométrie de flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse par un laboratoire central. La définition du statut négatif était <1 cellule LLC pour 10 000 leucocytes ($<1\times10^4$).

IC = intervalle de confiance ; SNG = séquençage nouvelle génération

Douze mois après l'achèvement du traitement, les taux de négativité de la MRD dans le sang périphérique étaient de 49,1 % (52/106) selon un test de SNG et de 54,7 % (58/106) d'après la cytométrie de flux chez les patients traités par IMBRUVICA plus vénétoclax et, au point temporel correspondant, de 12,4% (13/105) selon un test de SNG et de 16,2 % (17/105) selon une cytométrie de flux chez les patients traités par chlorambucil plus obinutuzumab.

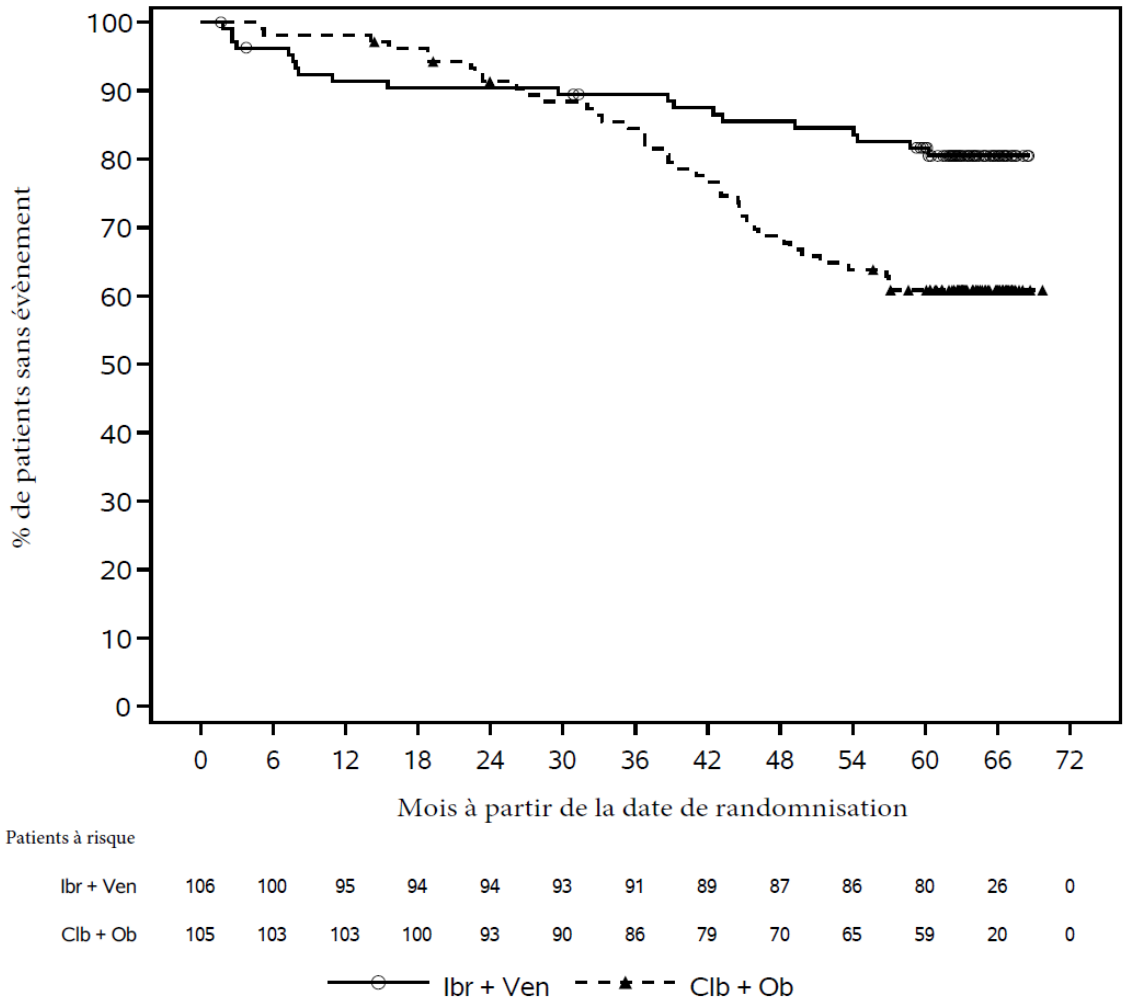
Un SLT a été déclaré chez 6 patients traités par chlorambucil plus obinutuzumab et aucun SLT n'a été rapporté pour IMBRUVICA en association avec le vénétoclax.

Suivi médian de 64 mois

Avec un suivi médian de 64,0 mois dans l'étude CLL3011, une diminution de 73% du risque de décès ou de progression, évaluée par l'investigateur, a été observée chez les patients du bras IMBRUVICA. Le hazard ratio de la PFS était de 0,267 [IC à 95 % (0,182 ; 0,393), p nominal<0,0001, pas de contrôle d'erreur de type 1]. Il y a eu 20 décès (18,9 %) dans le bras IMBRUVICA plus vénétoclax et 40 décès (38,1 %) dans le bras chlorambucil plus obinutuzumab correspondant à un HR de 0,462 [IC à 95 % : 0,269 ; 0,791 ; p nominal=0,0039 ; sans contrôle d'erreur de type 1]. Le temps médian jusqu'au traitement suivant n'a pas été atteint pour le bras IMBRUVICA plus vénétoclax et était de 65 mois

pour le bras chlorambucil plus obinutuzumab (HR = 0,233 ; IC à 95 % : 0,130 ; 0,416), avec 15,1% des sujets dans le bras IMBRUVICA plus vénétoclax et 43,8 % des sujets dans le bras chlorambucil plus obinutuzumab ayant initié une thérapie anticancéreuse ultérieure.
La courbe de Kaplan-Meier de la survie globale est présentée dans la Figure 9.

Figure 11: Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (Population en ITT) chez les patients atteints de LLC/LL dans l'étude CLL3011 avec un suivi de 64 mois



La sécurité d'emploi et l'efficacité d'un traitement à durée fixe par IMBRUVICA en association avec le vénétoclax chez des patients atteints de LLC sans traitement antérieur, ont été évaluées une cohorte de l'étude de phase 2, multicentrique, à 2 cohortes (PCYC-1142-CA). L'étude a recruté des patients atteints de LLC sans traitement antérieur, âgés de 70 ans ou moins. L'étude a recruté 323 patients, dont, 159 ont été recrutés dans un traitement à durée fixe, consistant en 3 cycles d'IMBRUVICA en monothérapie suivis par IMBRUVICA en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (comprenant un calendrier de titrage de dose de 5 semaines). Chaque cycle comprenait 28 jours. IMBRUVICA a été administré à une dose de 420 mg une fois par jour. Le vénétoclax a été administré une fois par jour, en commençant par 20 mg pendant 1 semaine, suivi par 1 semaine à chaque niveau de dose de 50 mg, 100 mg, et 200 mg, puis la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Les patients présentant une progression confirmée selon les critères iwCLL après l'achèvement d'un schéma thérapeutique à durée fixe, ont pu recevoir un nouveau traitement par IMBRUVICA en monothérapie.

L'âge médian était de 60 ans (intervalle de 33 à 71 ans), 67 % étaient de sexe masculin, et 92 % étaient Caucasiens. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (69 %) ou 1 (31 %). À l'initiation, 13 % des patients présentaient une délétion 17p, 18 % une délétion 11q, 17 % une délétion 17p/mutation TP53, 56 % un statut IGHV non muté et 19 % un caryotype complexe. À

l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale, 21 % des patients présentaient une masse tumorale importante.

Après 3 cycles de traitement d'induction par IMBRUVICA en monothérapie, 1 % des patients avaient une masse tumorale importante. Une masse tumorale importante était définie comme tout ganglion lymphatique ≥10 cm, ou tout ganglion lymphatique ≥ 5 cm et une numération absolue de lymphocytes $\geq 25 \times 10^9$/L.

Avec un suivi médian de 28 mois, les résultats d'efficacité pour PCYC-1142-CA évalués par un CRI selon les critères iwCLL sont présentés dans le Tableau 14, et les taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 14 : Résultats d'efficacité dans l'étude PCYC 1142-CA (cohorte à durée fixe)

Critère d'évaluation[a]	**IMBRUVICA + Vénétoclax**	
	Sans délétion 17p (N = 136)	**Tous (N = 159)**
Taux de réponse globale, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
IC à 95 % (%)	(92,1 ; 99,0)	(93,3 ; 99,2)
Taux de réponse complète, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
IC à 95 % (%)	(52,8 ; 69,2)	(52,1 ; 67,4)
Durée médiane de la RC, mois (intervalle)[d]	NE (0,03+ ; 24,9+)	NE (0,03+ ; 24,9+)

[a] Basé sur l'évaluation du CRI

[b] Réponse globale = RC + RCi + RPn + RP

[c] Comprend 3 patients présentant une réponse complète avec un rétablissement médullaire incomplet (RCi)

[d] Un signe '+' indique une observation censurée

RC = réponse complète ; RCi = réponse complète avec un rétablissement médullaire incomplet ; RPn = réponse nodulaire partille ; RP = réponse partielle ; NE = non évaluable

Tableau 15 : Taux de négativité de la maladie résiduelle minimale dans l'étude PCYC 1142-CA (Cohorte à durée fixe)

Critère d'évaluation	**IMBRUVICA + Vénétoclax**	
	Sans délétion 17p (N = 136)	**Tous (N = 159)**
Taux de négativité MRD		
Moelle osseuse, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC à 95 %	(53,6 ; 69,9)	(52,1 ; 67,4)
Sang périphérique, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC à 95 %	(69,3 ; 83,6)	(70,2 ; 83,3)
Taux de négativité MRD à trois mois après l'achèvement du traitement		
Moelle osseuse, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
IC à 95 %	(46,0 ; 62,8)	(44,4 ; 60,0)
Sang périphérique, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
IC à 95 %	(49,0 ; 65,7)	(48,9 ; 64,3)

La MRD a été évaluée par une cytométrie de flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse par un laboratoire central.
La définition du statut négatif était <1 cellule LLC pour 10 000 leucocytes ($<1 \times 10^4$).
IC = intervalle de confiance

Chez les patients présentant la délétion 17p/mutation TP53 (n = 27) dans PCYC-1142-CA, le taux de réponse global basé sur l'évaluation du comité de revue indépendant était de 96,3 % ; le taux de réponse complète était de 55,6 % et la durée médiane de la réponse complète n'a pas été atteinte (intervalle de 4,3 à 22,6 mois). Le taux de négativité de la MRD chez les patients présentant la délétion 17p/mutation TP53, 3 mois après l'achèvement du traitement dans la moelle osseuse et le sang périphérique était de 40,7 % et 59,3 %, respectivement.

Aucun SLT n'a été rapporté chez les patients traités par IMBRUVICA en association avec le vénétoclax.

Patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur
Monothérapie
La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients avec une LLC ont été démontrées dans une étude non contrôlée et une étude contrôlée randomisée. L'étude en ouvert, multicentrique (PCYC-1102-CA) incluait 51 patients avec une LLC en rechute ou réfractaire ayant reçu une dose de 420 mg une fois par jour. IMBRUVICA a été administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'âge médian était de 68 ans (intervalle allant de 37 à 82 ans), le délai médian depuis le diagnostic était de 80 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (intervalle allant de 1 à 12 traitements) dont 92,2 % des patients ayant reçu précédemment un analogue nucléosidique, 98,0 % du rituximab, 86,3 % un agent alkylant, 39,2 % de la bendamustine et 19,6 % de l'ofatumumab. A l'inclusion, 39,2 % des patients avaient un Stade IV de Rai, 45,1 % une maladie à forte masse tumorale (≥ 5 cm), 35,3 % une délétion 17p et 31,4 % une délétion 11q.

Le taux de réponse globale (ORR) a été évalué par les investigateurs et par un comité de revue indépendant selon les critères de l'iwCLL de 2008. Avec une durée médiane de suivi de 16,4 mois, le taux de réponse globale évalué par le comité de revue indépendant chez les 51 patients en rechute ou réfractaires était de 64,7 % (IC à 95 % : 50,1 ; 77,6 %), toutes les réponses étant des réponses partielles. Le taux de réponse globale incluant les RP avec lymphocytose était de 70,6 %. Le délai médian pour obtenir une réponse était de 1,9 mois. La durée de la réponse allait de 3,9 à 24,2 ou + mois. La médiane de la durée de réponse n'a pas été atteinte.

Une étude randomisée, multicentrique, ouverte de phase 3 étudiant IMBRUVICA *versus* ofatumumab (PCYC-1112-CA) a été conduite chez des patients avec une LLC en rechute ou réfractaire. Les patients (n = 391) ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin de recevoir soit IMBRUVICA 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, soit ofatumumab jusqu'à la prise de 12 doses (300/2 000 mg). Cinquante-sept patients randomisés dans le bras ofatumumab ont changé de bras de traitement après progression de la maladie pour recevoir IMBRUVICA. L'âge médian était de 67 ans (intervalle allant de 30 à 88 ans), 68 % étaient des hommes et 90 % étaient caucasiens. Tous les patients avaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 91 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 13 traitements). A l'inclusion, 58 % des patients avaient au moins une tumeur ≥ 5 cm. Trente-deux pourcent des patients avaient une délétion 17p (50 % des patients ayant une délétion 17p/mutation TP53), 24 % une délétion 11q et 47 % un statut non muté des IGHV.

La survie sans progression (PFS), évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères iwCLL, a montré une diminution statistiquement significative de 78 % du risque de décès ou de progression chez les patients du bras IMBRUVICA. L'analyse de l'OS a montré une diminution statistiquement significative de 57 % du risque de décès chez les patients du bras IMBRUVICA. Les résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1112-CA sont décrits dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC (étude PCYC-1112-CA)

Critère d'efficacité	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Médiane de PFS	Non atteinte	8,1 mois
	HR = 0,215 [IC à 95 % : 0,146 ; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [IC à 95 % : 0,238 ; 0,789][b] HR = 0,387[IC à 95 % : 0,216 ; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR incluant le taux de réponse partielle avec lymphocytose[d] (%)	62,6	4,1

PFS = progression-free survival (survie sans progression) ; OS = overall survival (survie globale) ; ORR = overall response rate = taux de réponse globale ; HR = Hazard Ratio ; IC = intervalle de confiance ; RP = réponse partielle.

[a] Médiane de survie globale non atteinte dans les deux bras. $p < 0,005$ pour la survie globale.

[b] Les patients randomisés dans le bras ofatumumab ont été censurés lorsqu'ils ont, le cas échéant, commencé IMBRUVICA.

[c] Analyse de sensibilité dans laquelle les patients du bras ofatumumab ayant changé de bras de traitement n'ont pas été censurés à la date de la première prise d'IMBRUVICA.

[d] Selon le comité de revue indépendant. Des tomodensitométries répétées étaient requises pour confirmer la réponse.

[e] Toutes les RP atteintes ; $p < 0,0001$ pour le taux de réponse globale.

Durée médiane de suivi pendant l'étude = 9 mois

L'efficacité était similaire parmi tous les sous-groupes étudiés, y compris entre les patients avec et sans délétion 17p, l'existence de la délétion 17 p étant un facteur de stratification pré-établi (Tableau 17).

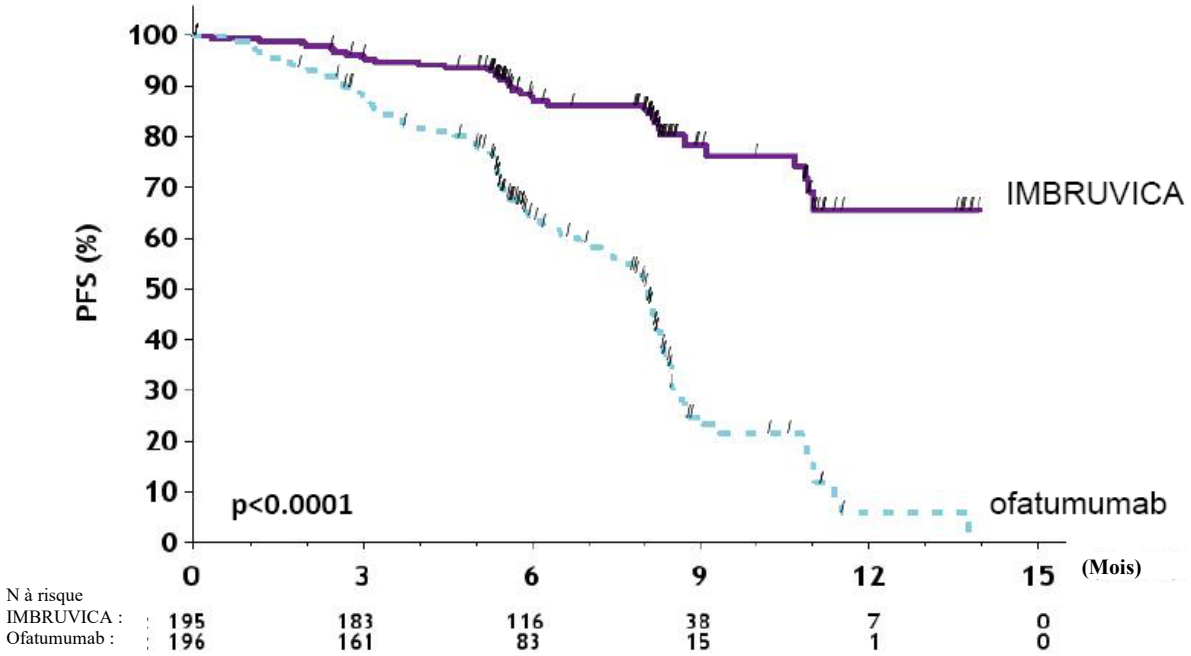
Tableau 17 : Analyse en sous-groupe de la PFS (Etude PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	IC à 95 %
Tous les sujets	391	0,210	(0,143 ; 0,308)
Del17p			
Oui	127	0,247	(0,136 ; 0,450)
Non	264	0,194	(0,117 ; 0,323)
Maladie réfractaire aux analogues de purine			
Oui	175	0,178	(0,100 ; 0,320)
Non	216	0,242	(0,145 ; 0,404)
Age			
< 65	152	0,166	(0,088 ; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149 ; 0,395)
Nombre de lignes antérieures			
< 3	198	0,189	(0,100 ; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130 ; 0,344)
Masse tumorale			
< 5 cm	163	0,237	(0,127 ; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117 ; 0,311)

Le Hazard Ratio est basé sur des analyses non-stratifiées.

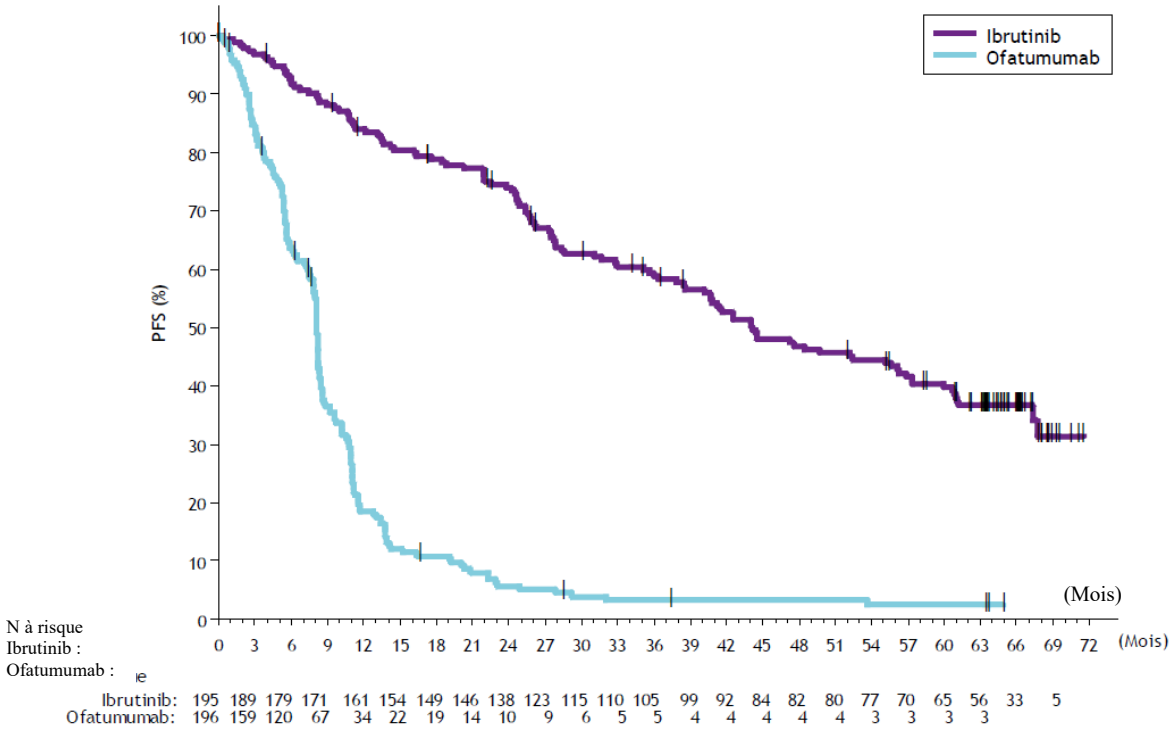
La courbe Kaplan-Meier de survie sans progression est décrite dans la Figure 12.

Figure 12 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1112-CA



Analyse finale à 65 mois de suivi
Avec un suivi médian de 65 mois dans l'étude PCYC-1112-CA, une diminution de 85 % du risque de décès ou de progression, évaluée par l'investigateur, a été observée pour les patients dans le bras IMBRUVICA. La PFS médiane évaluée par l'investigateur selon les critères iwCLL était de 44,1 mois [IC à 95 % (38,47 ; 56,18)] dans le bras IMBRUVICA et de 8,1 mois [IC à 95 % (7,79, 8,25)] dans le bras Ofatumumab, respectivement ; HR = 0,15 [IC à 95 % (0,11 ; 0,20)]. La courbe Kaplan-Meier mise à jour pour la PFS est présentée dans la Figure 13. L'ORR évalué par l'investigateur dans le bras IMBRUVICA était de 87,7 % versus 22,4 % dans le bras Ofatumumab. Lors de l'analyse finale, 133 (67,9 %) des 196 patients randomisés initialement dans le groupe de traitement par ofatumumab ont changé pour le traitement par ibrutinib. La médiane de PFS2 évaluée par l'investigateur (depuis la randomisation jusqu'au premier événement de PFS suivant le premier traitement anti-néoplasique) selon les critères de l'iwCLL était de 65,4 mois [95% IC (51,61, non estimable)] dans le bras IMBRUVICA et 38,5 mois [95% IC (19,98, 47,24)] dans le bras ofatumumab, respectivement ; HR=0.54 [95% IC (0,41, 0,71)]. La médiane de SG était 67,7 mois [95% IC (61.0, non estimable)] dans le bras IMBRUVICA.
L'effet thérapeutique de l'ibrutinib dans l'étude PCYC-1112-CA était similaire entre les patients exposés à un risque élevé avec une mutation TP53/délétion 17p, délétion 11q et/ou statut non muté des IGHV.

Figure 13 : Courbe Kaplan-Meier de la PFS (Population ITT) dans l'étude PCYC-1112-CA à l'analyse finale avec un suivi de 65 mois



Traitement en association

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA chez les patients précédemment traités pour une LLC ont fait l'objet d'une évaluation supplémentaire dans une étude de phase 3, randomisée, multicentrique, en double-aveugle et en association à BR *versus* placebo + BR (étude CLL3001). Les patients (n = 578) ont été randomisés selon un ratio 1 :1 afin de recevoir soit IMBRUVICA à la dose de 420 mg par jour soit le placebo en association à BR jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Tous les patients ont reçu BR pour un maximum de six cycles de 28 jours. La posologie de la bendamustine était de 70 mg/m² injectée par voie IV pendant 30 minutes aux jours 2 et 3 du cycle 1 et aux jours 1 et 2 des cycles 2-6, pour un maximum de 6 cycles. Le rituximab était administré à la dose de 375 mg/m² au jour 1 du premier cycle, et à la dose de 500 mg/m² au jour 1 des cycles 2 à 6. Quatre-vingt-dix patients randomisés dans le bras placebo + BR ont changé de bras de traitement pour recevoir IMBRUVICA après confirmation de la progression de la maladie par un comité de revue indépendant. L'âge médian était de 64 ans (intervalle allant de 31 à 86 ans), 66 % étaient des hommes et 91 % étaient caucasiens. A l'inclusion, tous les patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 ans et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 11 traitements). A l'inclusion, 56 % des patients avaient au moins une tumeur ≥ 5 cm, 26 % avaient une délétion 11q.

La survie sans progression a été évaluée par un comité de revue indépendant selon les critères iwCLL. Les résultats d'efficacité de l'étude CLL3001 sont présentés dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de LLC (étude CLL3001)

Critère d'efficacité	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [IC à 95 % : 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [IC à 95 % : 0,385; 1,024]	

PFS = progression-free survival (survie sans progression) ; ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; OS = overall survival (survie globale) ; IC = intervalle de confiance ; HR = Hazard Ratio.

[a] Evaluation par le comité de revue indépendant.

[b] Evaluation par le comité de revue indépendant, taux de réponse globale (réponse complète, réponse complète avec récupération médullaire incomplète, réponse partielle nodulaire, réponse partielle).

[c] La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les deux bras.

MW

Monothérapie

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA dans la MW (lymphome lymphoplasmocytaire sécrétant une IgM) ont été évaluées dans un essai ouvert, multicentrique, simple-bras de 63 patients précédemment traités. L'âge médian était de 63 ans (intervalle allant de 44 à 86 ans), 76 % étaient des hommes et 95 % étaient caucasiens. Tous les patients avaient à l'inclusion un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 74 mois et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 11 traitements). A l'inclusion, la valeur médiane d'IgM sérique était de 3,5 g/dL et 60 % des patients étaient anémiques (hémoglobine ≤ 11 g/dL ou 6,8 mmol/L).

IMBRUVICA a été administré par voie orale à la dose de 420 mg, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était le taux de réponse globale évaluée par l'investigateur. Le taux de réponse globale et la durée de la réponse ont été évalués en utilisant les critères adoptés au cours du troisième « workshop » international sur la MW. Les réponses à IMBRUVICA sont décrites dans le Tableau 19.

Tableau 19 : ORR et DOR chez les patients atteints de MW

	Total (N = 63)
Taux de réponse globale (%)	87,3
IC à 95 % (%)	(76,5, 94,4)
TBRP (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Durée médiane de la réponse, mois (intervalle)	NA (0,03+, 18,8+)

ORR = overall response rate (taux de réponse globale) ; DOR = duration of response (durée de la réponse) ; IC = intervalle de confiance; NA = non atteint; RM = réponse mineure; RP = réponse partielle; TBRP = très bonne réponse partielle; taux de réponse globale = RM+RP+TBRP.
Durée médiane de suivi pendant l'étude = 14,8 mois

Le délai médian pour obtenir une réponse était de 1,0 mois (intervalle : 0,7-13,4 mois).
Les résultats d'efficacité ont également été évalués par un CRI et ont montré un taux de réponse globale de 83 %, avec un taux de TBRP de 11 % et de RP de 51 %.

Traitement en association

La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA dans la MW ont été évaluées chez des patients naïfs de traitement ou dont la MW a déjà été traitée dans une étude de phase III randomisée, multicentrique, réalisée en double aveugle portant sur IMBRUVICA administré en association à du rituximab par rapport à un placebo administré en association à du rituximab (PCYC-1127-CA). Les patients (n = 150) ont été randomisés selon un ratio 1:1 afin de recevoir IMBRUVICA à la dose de 420 mg par jour ou un placebo en association à du rituximab jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le rituximab a été administré chaque semaine à une dose

de 375 mg/m^2 pendant 4 semaines consécutives (Semaines 1-4), suivie d'une seconde cure de rituximab hebdomadaire pendant 4 semaines consécutives (Semaines 17-20).

L'âge médian était de 69 ans (intervalle allant de 36 à 89 ans), 66 % étaient des hommes et 79 % étaient caucasiens. Quatre-vingt-treize pour cent (93 %) des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude, et 7 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 2 à l'inclusion dans l'étude. Quarante-cinq pour cent (45 %) des patients étaient naïfs de traitement et 55 % des patients avaient déjà reçu un traitement. Le délai médian depuis le diagnostic était de 52,6 mois (patients naïfs de traitement =6,5 mois et patients précédemment traités = 94,3 mois). Parmi les patients précédemment traités, le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle allant de 1 à 6 traitements). À l'inclusion dans l'étude, la valeur médiane d'IgM sérique était de 3,2 g/dl (intervalle allant de 0,6 à 8,3 g/dl), 63 % des patients étaient anémiques (hémoglobine ≤ 11 g/dl ou 6,8 mmol/L) et des mutations L265P de MYD88 étaient présentes chez 77 % des patients, absentes chez 13 % des patients, et 9 % des patients n'étaient pas évaluables pour déterminer le statut des mutations.

Lors de l'analyse primaire, avec un suivi médian de 26,5 mois, le hazard ratio de la survie sans progresion (PFS) évalué par un comité de revue indépendant était de 0,20 [IC à 95% (0,11 ;0,38)]. Les hazard ratios de PFS pour les patients naïfs de traitement, les patients précédemment traités et les patients présentant ou non des mutations L265P de MYD88 correspondaient au hazard ratio de PFS pour la population en intention de traiter (ITT).

Des réactions associées à la perfusion de grade 3 ou 4 ont été observées chez 1 % des patients traités par IMBRUVICA+rituximab et chez 16 % des patients traités par placebo+rituximab.

Une poussée tumorale sous forme d'augmentation du taux d'IgM est apparue chez 8,0 % des patients dans le bras IMBRUVICA+rituximab et chez 46,7 % des patients dans le bras Placebo+rituximab.

Analyse finale après un suivi de 63 mois
Avec un suivi global de 63 mois, les résultats d'efficacité évalués par un comité de revue indépendant au moment de l'analyse finale pour l'étude PCYC-1127-CA figurent dans le Tableau 20 et la courbe Kaplan-Meier pour la PFS se trouve dans la Figure 14. Les hazard ratios de PFS pour les patients naïfs de traitement (0,31 [IC à 95% (0,14 ; 0,69)] et les patients précédemment traités (0,22 [IC à 95% (0 ;11 ; 0,43)] correspondaient au hazard ratio de PFS pour la population en intention de traiter (ITT).

Tableau 20 : Résultats d'efficacité dans l'étude PCYC-1127-CA (Analyse Finale[*])

Critère d'évaluation	**IMBRUVICA+R N = 75**	**Placebo+R N = 75**
Survie sans progression[a, b]		
Nombre d'événements (%)	22 (29)	50 (67)
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	20,3 (13,0 ; 27,6)
HR (IC à 95 %)	0,25 (0,15 ; 0,42)	
P-value	<0,0001	
Délai jusqu'au traitement suivant		
Médiane (IC à 95 %), mois	Non atteinte	18,1 (11,1, NE)
HR (IC à 95 %)	0,1 (0,05 ; 0,21)	
Meilleure réponse globale (%)		
RC	1,3	1,3
TBRP	29,3	4,0
RP	45,3	25,3
RM	16,0	13,3
Taux de réponse globale (RC, TBRP, RP, RM) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Durée médiane de la réponse globale, mois (intervalle)	Non atteinte (2,7 ; 58,9+)	27,6 (1,9 ;55,9+)

Taux de réponse (RC, TBRP, RP)[c, d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Durée médiane de la réponse, mois (intervalle)	Non atteinte (1,9+, 58,9+)	Non atteinte (4,6 ;49,7+)
Taux d'amélioration durable de l'hémoglobine[c, e] (%)	77,3	42,7

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; HR = hazard ratio ; RM = réponse mineure ; RP = réponse partielle ; R = Rituximab ; TBRP = très bonne réponse partielle

* Durée médiane de suivi pendant l'étude = 49,7 mois.

[a] Évaluation par le comité de revue indépendant.

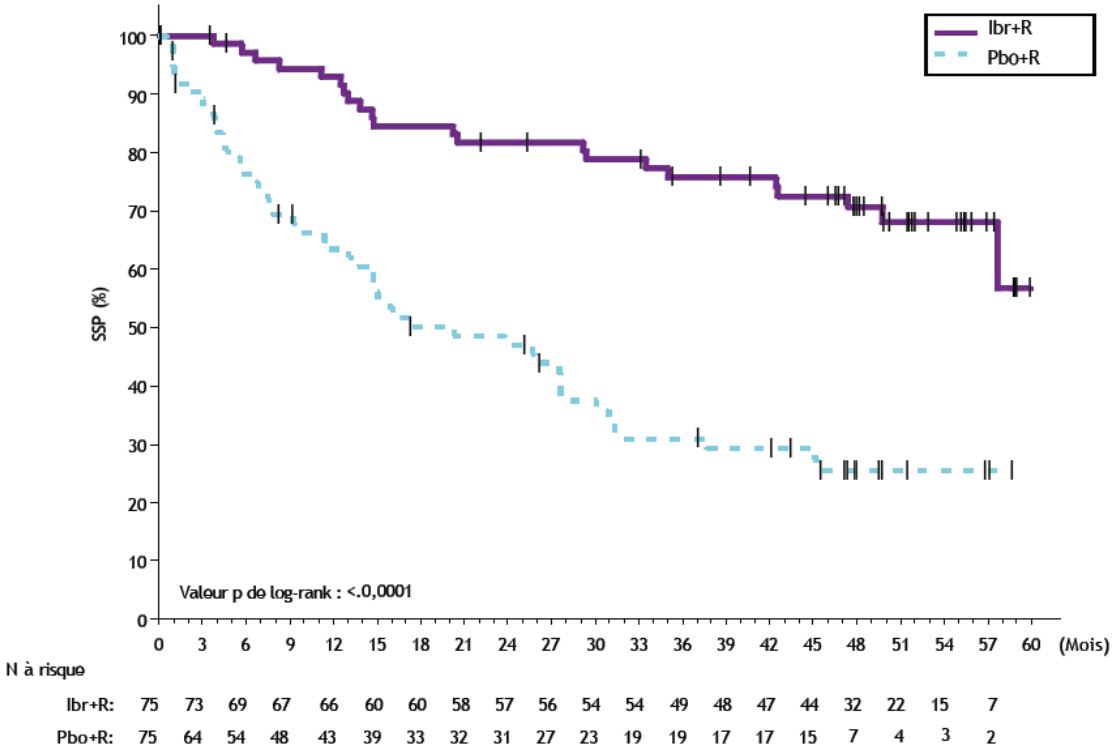
[b] Les estimations de 4 ans de SSP étaient de 70,6% [IC à 95% (58,1 ;80,0)] dans le bras IMBRUVICA + R versus 25,3% [IC à 95% (15,3 ; 36,6)] dans le bras placebo + R.

[c] La valeur p associée au taux de réponse était < 0,0001.

[d] Le taux de réponse était de 76% vs 41% chez les patients naïfs de traitement et de 76% vs 22% chez les patients précédemment traités, respectivement dans le bras IMBRUVICA + R vs le bras placebo + R.

[e] Défini par une augmentation de ≥ 2 g/dl au-dessus de la valeur de référence quelle qu'elle soit, ou par une augmentation jusqu'à > 11 g/dl avec une amélioration ≥ 0,5 g/dl si la valeur de référence était ≤ 11 g/dl.

Figure 14 : Courbe Kaplan-Meier de la PFS (population ITT) dans l'étude PCYC-1127-CA (Analyse Finale)



L'étude PCYC-1127-CA comportait un groupe de monothérapie distinct composé de 31 patients présentant une MW précédemment traitée mais n'ayant pas répondu à un traitement à base de rituximab et ayant reçu IMBRUVICA en monothérapie. L'âge médian était de 67 ans (intervalle allant de 47 à 90 ans). Quatre-vingt-un pour cent des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude, et 19 % présentaient un indice de performance ECOG de 2 à l'inclusion dans l'étude. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 4 (intervalle allant de 1 à 7 traitements). Avec un suivi global de 61 mois, l'intervalle de réponse observé dans l'étude PCYC-1127-CA dans le bras monothérapie était de 77% (RC 0% ; TBRP 29% ; RP 48%) selon l'évaluation du comité de revue indépendant. La durée médiane de réponse au traitement était de 33 mois (intervalle de 2,4 à 60,2+ mois). Le taux de réponse globale observé par le comité de revue indépendant sur le bras monthérapie était de 87% (RC 0%, TBRP 29%, RP 48%, RM 10%). La durée médiane de la réponse globale était de 39 mois (intervalle de 2,07 à 60,2+ mois).

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi, l'efficacité et la pharmacocinétique d'IMBRUVICA chez des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase 3 en deux parties, multicentrique, en ouvert (LYM3003) portant sur IMBRUVICA en association avec un schéma contenant rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou un schéma contenant rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RVICI) en tant que traitement de fond.

La partie 1 de l'étude (21 patients âgés de 3 à 17 ans) a évalué la dose à utiliser dans la partie 2 (51 patients âgés de 3 à 19 ans) (voir rubrique 5.2).

Dans la partie 2, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir IMBRUVICA à hauteur de 440 mg/m^2 une fois par jour (patients âgés de moins de 12 ans) ou de 329 mg/m^2 (patients âgés de 12 ans et plus) avec un traitement de fond ou le traitement de fond seul jusqu'à l'achèvement de 3 cycles de traitement, une greffe, la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La supériorité du critère principal d'évaluation de la survie sans événement (SSE) n'a pas été démontrée, ce qui suggère l'absence de bénéfice supplémentaire de l'ajout de l'ibrutinib au schéma RICE ou RVICI (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale, avec un T_{max} médian de 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue à jeun (n = 8) était de 2,9 % (IC à 90 % = 2,1 – 3,9) et a doublé en cas d'association à un repas. La pharmacocinétique d'ibrutinib ne diffère pas de manière significative chez les patients avec différentes hémopathies malignes à cellules B. L'exposition à ibrutinib augmente à des doses allant jusqu'à 840 mg. L'ASC observée à l'état d'équilibre chez les patients ayant reçu une dose de 560 mg est de 953 ± 705 ng.h/mL (moyenne ± écart-type). L'administration d'ibrutinib à jeun a résulté en une exposition ($ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$) d'approximativement 60 % celle d'ibrutinib pris 30 minutes avant, 30 minutes après (avec de la nourriture) ou 2 heures après un petit-déjeuner riche en graisses.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité diminuée à un pH élevé. Chez des sujets sains à jeun lors de l'administration d'une seule dose de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, en comparaison à l'ibrutinib seul, les ratios moyens géométriques (IC à 90%) étaient 83% (68-102%), 92% (78-110%), et 38% (26-53%) pour l'$ASC_{0\text{-}24}$, l'$ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$ et la C_{max}, respectivement.

Distribution
La liaison réversible d'ibrutinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était de 97,3 %, sans influence de la concentration dans l'intervalle allant de 50 à 1 000 ng/mL. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vd,ss/F) était d'environ 10 000 L.

Biotransformation
Ibrutinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 pour produire un métabolite dihydrodiol ayant une action inhibitrice sur la BTK environ 15 fois plus faible que celle d'ibrutinib. L'implication du CYP2D6 dans le métabolisme d'ibrutinib apparaît être minime.

Par conséquent, aucune précaution n'est nécessaire en fonction du génotype CYP2D6 des patients.

Élimination
La clairance apparente (Cl/F) est d'environ 1 000 L/h. La demi-vie d'ibrutinib est de 4 à 13 heures. Après une administration orale unique d'ibrutinib radio-marqué au [^{14}C] chez des sujets sains, environ 90 % de la radioactivité ont été excrétées dans les 168 heures, la majorité (80 %) étant excrétée dans les fèces et < 10 % dans les urines. Ibrutinib sous forme inchangée représentait environ 1 % du produit radio-marqué excrété dans les selles et n'a pas été retrouvé dans les urines.

Populations particulières

Sujets âgés
La pharmacocinétique de population a indiqué que l'âge n'influence pas de manière significative la clairance d'ibrutinib de la circulation.

Population pédiatrique
Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition à l'ibrutinib chez des enfants atteints d'un lymphome non hodgkinien à cellules B matures en rechute ou réfractaire, âgés de 12 ans et plus recevant une dose quotidienne de 329 mg/m2, et chez ceux âgés de 3 ans à moins de 12 ans recevant une dose quotidienne de 440 mg/m2, se situait généralement dans la plage des expositions observées chez les patients adultes recevant une dose quotidienne de 560 mg.
Sexe
Les données de pharmacocinétique de population ont indiqué que le sexe n'influence pas de manière significative la clairance d'ibrutinib de la circulation.

Origine ethnique
Les données pour évaluer l'effet potentiel de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique d'ibrutinib sont insuffisantes.

Poids
Les données de pharmacocinétique de population ont indiqué que le poids (intervalle : 41-146 kg ; moyenne [écart type]: 83 [19] kg) avait un effet négligeable sur la clairance d'ibrutinib.

Insuffisance rénale
Ibrutinib a une faible clairance rénale; l'excrétion urinaire des métabolites est < à 10 % de la dose. Aucune étude spécifique n'a été conduite à ce jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Il n'existe pas de données chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ni chez les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Ibrutinib est métabolisé dans le foie. Un essai dans l'insuffisance hépatique a été conduit chez des sujets non atteints de cancer ayant reçu à jeun une dose unique de 140 mg de ce médicament. Les effets de l'insuffisance hépatique ont substantiellement variés entre les individus, mais en moyenne une augmentation de l'exposition à ibrutinib ($ASC_{\text{dernier point quantifiable}}$) de 2,7, 8,2 et 9,8 fois a été observée chez les sujets ayant, respectivement, une insuffisance hépatique légère (n = 6, classe A de l'échelle Child-Pugh), modérée (n = 10, classe B de l'échelle Child-Pugh) et sévère (n = 8, classe C de l'échelle Child-Pugh). La fraction libre d'ibrutinib a également augmenté avec le degré de l'insuffisance, avec une valeur de 3,0, 3,8 et 4,8 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement, comparé à 3,3 % dans le plasma des contrôles sains appariés de cette étude. L'augmentation correspondante de l'exposition ($ASC_{\text{non lié, dernier point quantifiable}}$) à l'ibrutinib non lié est estimée être de 4,1, 9,8 et 13 fois chez les sujets atteint d'insuffisance hépatique légère, modérée, et sévère, respectivement (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec les substrats /les inhibiteurs de transporteur
Les études *in vitro* ont indiqué qu'ibrutinib n'est ni un substrat de la P-gp, ni un substrat d'autres transporteurs majeurs, excepté de l'OCT2. Le métabolite dihydrodiol et d'autres métabolites sont des substrats de la P-gp. Ibrutinib est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la BCRP (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants ont été observés dans des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines chez les rats et les chiens. Il a été montré qu'ibrutinib induisait des effets gastro-intestinaux (selles molles/diarrhée et/ou inflammation) et une déplétion lymphoïde chez les rats et les chiens à une dose sans effet nocif observé (No observed adverse effect level, NOAEL) de 30 mg/kg/jour dans les deux espèces. Sur la base de l'exposition moyenne (ASC) à la dose clinique

de 560 mg/jour, le ratio des ASC étaient respectivement de 2,6 et 21 chez les rats mâles et femelles à la dose sans effet nocif observé, et respectivement de 0,4 et 1,8 chez les chiens mâles et femelles à la dose sans effet nocif observé. Les marges d'exposition à la dose minimale avec effet observé (Lowest Observed Effect Level, LOEL) (60 mg/kg/jour) chez les chiens sont de 3,6 fois (mâles) et 2,3 fois (femelles). Chez les rats, une atrophie modérée des cellules acineuses du pancréas (considéré comme un effet indésirable) a été observée à des doses ≥ 100 mg/kg chez les rats mâles (marge d'exposition ASC de 2,6 fois) et n'a pas été observée chez les femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 21,3 fois). Une légère raréfaction de l'os trabéculaire et cortical a été observée chez les rats femelles ayant reçu une dose ≥ 100 mg/kg/jour (marge d'exposition ASC de 20,3 fois). Tous les effets gastro-intestinaux, lymphoïdes et osseux se sont résolus après des périodes de récupération de 6 à 13 semaines. Les effets pancréatiques se sont partiellement résolus avec des périodes comparables.

Les études de toxicité juvénile n'ont pas été conduites.

Carcinogénicité/génotoxicité
Ibrutinib n'a pas été carcinogène dans le cadre d'une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2) à des doses orales maximales de 2 000 mg/kg/jour avec une marge d'exposition d'environ 23 (mâles) à 37 (femelles) fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour chez l'homme. Ibrutinib n'a pas de propriétés génotoxiques après avoir été testé sur des bactéries, des cellules de mammifères ou des souris.

Toxicité sur la reproduction
Chez les rates gravides, à la dose de 80 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires et des malformations viscérales (cœur et gros vaisseaux) ainsi qu'à des altérations du squelette à avec une marge d'exposition de 14 fois l'ASC d'ibrutinib mesurée chez des patients recevant une dose journalière de 560 mg. A une posologie ≥ 40 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une diminution du poids fœtal (ratio de l'ASC ≥ 5,6 comparé à la dose quotidienne de 560 mg chez les patients). Par conséquence, la dose fœtale sans effet nocif observé (NOAEL) était de 10 mg/kg/jour (approximativement 1,3 fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour) (voir rubrique 4.6).

Chez les lapines gravides, à la dose de 15 mg/kg/jour ou plus, ibrutinib a été associé à des malformations squelettiques (fusion de sternèbres) et, à la dose de 45 mg/kg/jour, ibrutinib a été associé à une augmentation des pertes post-implantatoires. Ibrutinib a provoqué des malformations chez les lapins à la dose de 15 mg/kg/jour (approximativement 2,0 fois l'exposition (ASC) chez les patients atteints d'un LCM ayant reçu ibrutinib à la dose journalière de 560 mg et 2,8 fois l'exposition chez les patients atteints d'une LLC ou MW ayant reçu ibrutinib à la dose quotidienne de 420 mg). Par conséquent, la dose fœtale sans effet nocif observé (NOAEL) était de 5 mg/kg/jour (approximativement 0,7 fois l'ASC d'ibrutinib à la dose de 560 mg par jour) (voir rubrique 4.6).

Fertilité
Aucun effet sur la fertilité ou les capacités de reproduction n'a été observé chez les rats mâles ou femelles jusqu'à la dose maximale testée, 100 mg/kg/jour (DEH 16 mg/kg/jour).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Monohydrate de lactose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone

Laurylsulfate de sodium (E487)

Pelliculage
IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés et IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés :
Macrogol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés :
Macrogol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés :
Macrogol
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux plaquettes en PVC recouverte d'un film en PCTFE/aluminium contenant chacune 7 comprimés pelliculés dans un étui en carton. Chaque boîte contient 2 étuis (28 comprimés pelliculés).

Deux plaquettes en PVC recouverte d'un film en PCTFE/aluminium contenant chacune 5 comprimés pelliculés dans un étui en carton. Chaque boîte contient 3 étuis (30 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

IMBRUVICA 140 mg comprimés pelliculés
EU/1/14/945/007 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés)
EU/1/14/945/008 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés)

IMBRUVICA 280 mg comprimés pelliculés
EU/1/14/945/009 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés)
EU/1/14/945/010 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés)

IMBRUVICA 420 mg comprimés pelliculés
EU/1/14/945/011 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés)
EU/1/14/945/005 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés)

IMBRUVICA 560 mg comprimés pelliculés
EU/1/14/945/012 - 28 comprimés (2 étuis de 14 comprimés)
EU/1/14/945/006 - 30 comprimés (3 étuis de 10 comprimés)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 octobre 2014
Date du dernier Renouvellement : 25 juin 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14/09/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.