

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
IMBRUVICA 140 mg, gélules
boite 90

RCP Tunisie proposé sur la base du RCP de l'EMA du 28/06/2018

Soumission Novembre 2018

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMBRUVICA 140 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 140 mg d'ibrutinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule blanche, opaque, d'une longueur de 22 mm, portant l'inscription « ibr 140 mg » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

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

LLC et MW

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

La posologie recommandée pour le traitement de la MW est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour.

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

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 réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4.

La posologie d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une gélule) 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 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), le traitement par IMBRUVICA peut être réinstauré à la dose initiale. Si la toxicité revient, la dose quotidienne doit être réduite d'une gélule (140 mg). Une seconde réduction de dose de 140 mg peut être envisagée si nécessaire. Si ces toxicités persistent ou reviennent après deux réductions de dose, arrêter le médicament.

Les modifications de dose recommandées sont décrites ci-dessous :

Survenue d'une toxicité	Modification de la dose après résolution pour le LCM	Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW
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
Quatrième	Arrêter IMBRUVICA	Arrêter IMBRUVICA

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 gélules 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 (deux gélules). Pour les patients avec une insuffisance hépatique modérée (classe B de l'échelle Child-Pugh), la posologie recommandée est de 140 mg par jour (une gélule). Surveiller les patients pour tout signe de toxicité d'IMBRUVICA et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant. Il n'est pas recommandé d'administrer IMBRUVICA aux patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C de l'échelle Child-Pugh).

Maladie cardiaque sévère

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

Population pédiatrique

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

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 gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées. 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 d'évènements hémorragiques, avec et sans thrombopénie, ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Ceux-ci incluent des évènements hémorragiques mineurs tels que contusions, épistaxis et pétéchies; et des évènements hémorragiques majeurs, certains d'issue fatale, incluant saignements gastro-intestinaux, hémorragie intracrânienne et hématurie.

Les patients ont été exclus des études de phase 2 et 3 conduites avec IMBRUVICA s'ils avaient besoin de warfarine ou d'autres anti-vitamine K. La warfarine ou d'autres anti-vitamines K ne doivent pas être administrés de façon concomitante à IMBRUVICA. Les compléments tels que les préparations à base d'huile de poisson et de vitamine E doivent être évités. L'utilisation d'IMBRUVICA chez les patients ayant besoin d'autres anticoagulants ou de médicaments inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque de saignement. Une attention particulière doit être prise si un traitement anticoagulant est utilisé.

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 ($> 400\ 000/\text{mm}^3$) peut conférer un risque accru. Envisager d'interrompre temporairement IMBRUVICA. Les patients doivent être surveillés étroitement. Administrer des soins de support incluant une hydratation et/ou une cytoréduction le cas échéant.

Infections

Des infections (incluant septicémie, septicémie neutropénique, infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez des patients traités par IMBRUVICA. Certaines de ces infections ont été associées à une hospitalisation et à un décès. La plupart des patients ayant eu une infection d'issue fatale avait aussi une neutropénie. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de fièvre, de neutropénie et d'infections, et un traitement anti-infectieux approprié doit être instauré le cas échéant. Envisager une prophylaxie conformément aux traitements standards chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes.

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.

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.

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.

Arythmie cardiaque

Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire ainsi que des cas de tachyarythmie ventriculaire ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Des cas de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire ont été rapportés en particulier chez des patients avec des facteurs de risque cardiaques, hypertension, des infections aiguës et des antécédents de fibrillation auriculaire. Surveiller périodiquement tous les patients pour tout signe clinique d'arythmie cardiaque. Les patients qui développent des symptômes d'arythmie ou, chez lesquels survient une dyspnée, des sensations vertigineuses ou un évanouissement doivent être examinés cliniquement et, si c'est indiqué, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé.

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.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté au cours du traitement par IMBRUVICA. Les patients présentant un risque de syndrome de lyse tumorale sont ceux dont la masse tumorale est élevée avant

le début du traitement. Surveiller étroitement les patients et prendre les mesures de 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.

Réactivation virale

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par IMBRUVICA. Le statut du virus de l'hépatite B (VHB) doit être établi avant l'initiation d'un traitement par IMBRUVICA. Pour les patients chez qui le dépistage d'une infection par le VHB est positif, une consultation avec un médecin expérimenté dans le traitement de l'hépatite B est recommandée. En cas de sérologie positive pour l'hépatite B, un médecin spécialisé en hépatologie devra être consulté avant l'initiation du traitement et le patient devra être surveillé et pris en charge selon les standards médicaux locaux afin de prévenir la réactivation de l'hépatite B.

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).

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, télichromycine, 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 (une gélule) 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, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronédarone) est indiqué, réduire la dose d'IMBRUVICA à 280 mg (deux gélules) 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. Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne). Les préparations contenant du millepertuis sont contre-indiquées pendant le traitement par IMBRUVICA car son efficacité peut être réduite. Envisager l'utilisation d'alternatives ayant moins d'induction du CYP3A4. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inducteur 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.

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

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

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

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 nouveaux-nés/nourissons 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

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

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

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

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 système d'organes et catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), 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.

Tableau 1 : 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* [#]	16	10
		Infection des voies respiratoires supérieures	19	1
		Sinusite*		
		Infection cutanée*	11	1
	Fréquent	Septicémie* [#]	4	4
	Infection des voies urinaires	9	2	
	Peu fréquent	Réactivation de l'hépatite B [@]	< 1	< 1
Tumeurs bénignes et malignes (incl kystes et polypes)	Fréquent	Cancer cutané non mélanomateux*	6	1
		Carcinome basocellulaire	3	< 1
		Cancer épidermoïde	2	< 1
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie	30	26
		Thrombopénie	20	10
	Fréquent	Neutropénie fébrile	5	5
		Leucocytose	2	1
	Peu fréquent	Lymphocytose	2	1
		Syndrome de leucostase	< 1	< 1
Affections du système immunitaire	Fréquent	Pneumopathie interstitielle diffuse* ^{#,a}	2	< 1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Syndrome de lyse tumorale ^a	1	1
		Hyperuricémie	7	2
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée	13	1
	Fréquent	Neuropathie périphérique* ^{,a}	5	< 1
		Sensation vertigineuse	9	0
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	7	0
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation auriculaire	6	3
		Tachyarythmie ventriculaire* ^b	1	0
Affections vasculaires	Très fréquent	Hémorragie* [#]	30	1
		Ecchymose*	22	< 1
	Fréquent	Hématome sous-dural [#]	1	1
		Epistaxis	8	< 1
		Pétéchie	7	0
		Hypertension*	10	4
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	41	3
		Vomissement	14	< 1
		Stomatite*	13	1
		Nausée	27	1
		Constipation	16	< 1
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Insuffisance hépatique* ^{,a}	Indéterminée	Indéterminée
Affections de la peau et du	Très fréquent	Rash*	22	2

tissu sous-cutané	Fréquent	Urticaire ^a Erythème ^a Onychoclasie ^a	1 2 2	< 1 0 0
	Peu fréquent	Angioedème ^a Panniculite ^{*,a}	< 1 < 1	< 1 0
	Indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson ^a	Indéterminée	Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie	12	1
		Contractures musculaires	14	< 1
		Douleur musculo-squelettique*	28	3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie	20	2
		Oedème périphérique	14	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.

@ Termes de plus bas niveau (LLT) utilisés pour la sélection.

^a Notifications spontanées d'effets indésirables rapportés après commercialisation.

^b Fréquence calculée à partir des études cliniques en monothérapie.

Description de certains effets indésirables :

Arrêt et réduction de dose liés à des effets indésirables

Sur les 981 patients traités par IMBRUVICA pour une hémopathie maligne à cellules B, 5 % ont arrêté le traitement, principalement du fait d'effets indésirables. Ces effets incluaient pneumonie, fibrillation auriculaire et hémorragie. Des effets indésirables ayant conduit à une réduction de dose sont survenus chez approximativement 6 % des patients.

Sujets âgés

Sur les 981 patients traités par IMBRUVICA, 62 % étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les pneumonies de grade 3 ou plus sont survenues plus fréquemment chez les patients âgés traités par IMBRUVICA (13 % des patients âgés de ≥ 65 ans versus 7 % des patients âgés de < 65 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

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: L01XE27.

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*.

Lymphocytose

Après l'instauration du traitement, une augmentation réversible du nombre de lymphocyte (c-à-d, augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'état initial et une numération $> 5\,000/\text{mm}^3$), souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez environ 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, $> 400\,000/\text{mm}^3$) 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 1680 mg).

Efficacité et sécurité clinique

LCM

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 (Eastern Cooperative Oncology Group) 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 ($\geq 5\text{ cm}$), 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 2.

Tableau 2 : 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 3 et la courbe Kaplan Meier de la survie sans progression dans la Figure 1.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire (étude MCL 3001)

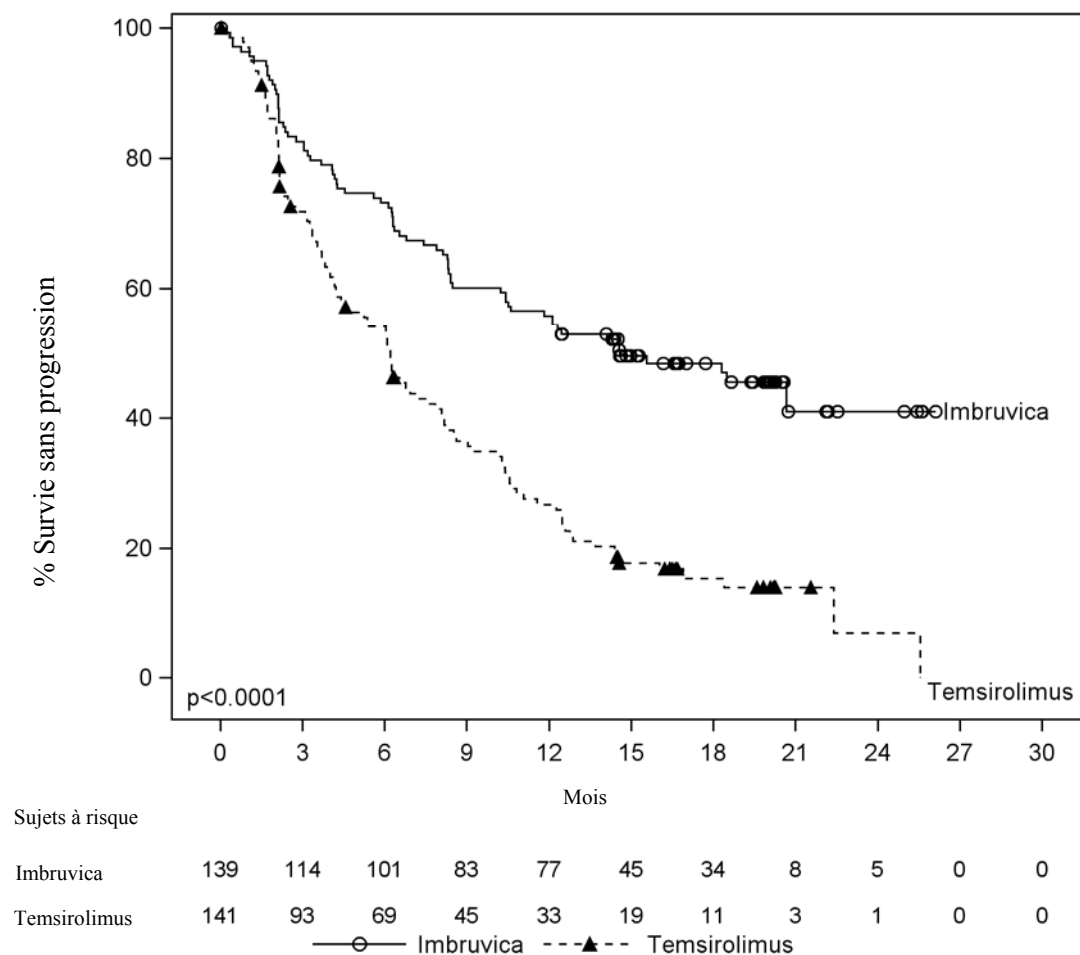
Critère d'efficacité	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS		
Médiane de PFS(IC à 95 %), (mois)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Valeur de p	p < 0,0001	

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



LLC Patients atteints d'une LLC non précédemment traités

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. Quarante-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 β 2-microglobuline > 3500 mcg/L, 47 % avaient une CrCL < 60 ml/min et 20 % des patients présentaient une délétion 11q.

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 4 et les courbes Kaplan-Meier de survie sans progression et de survie globale sont présentées dans les Figures 2 et 3, 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 4 : 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 2 : Courbe Kaplan-Meier de PFS(Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1115-CA

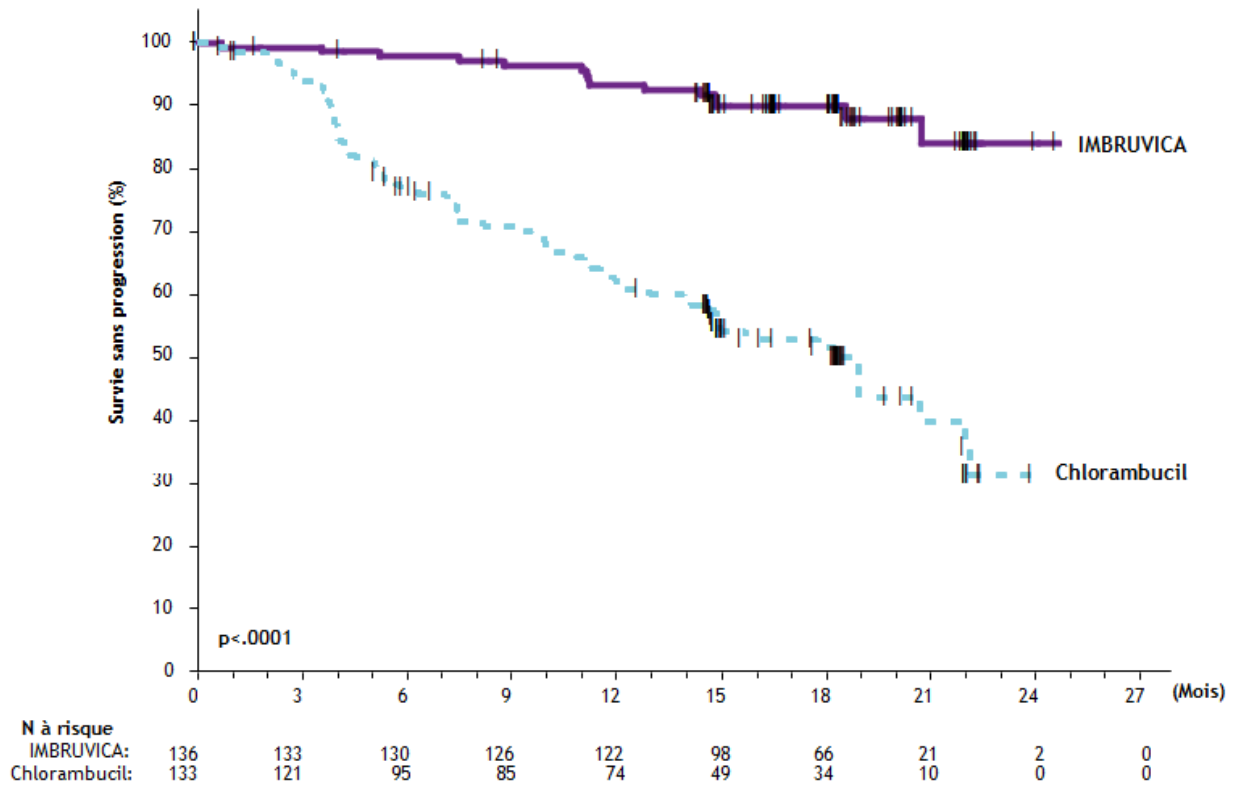
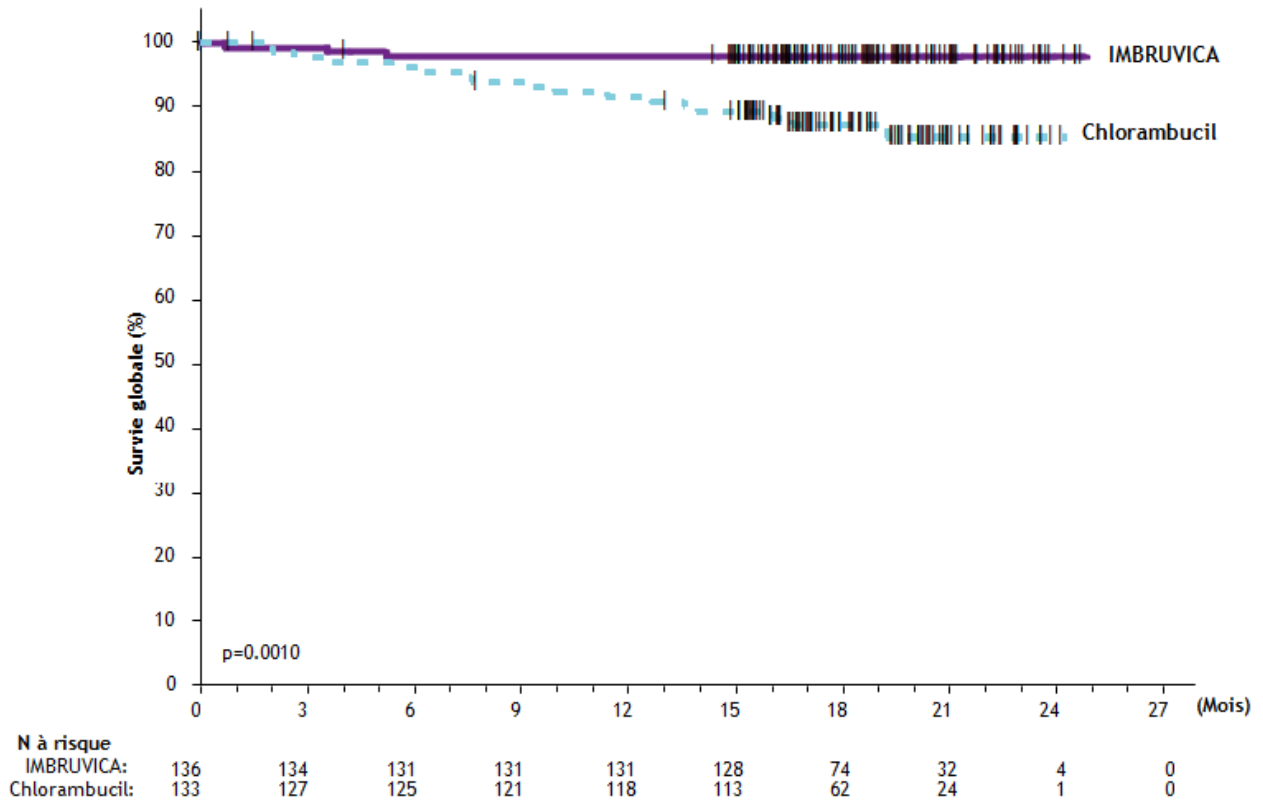


Figure 3 : Courbe Kaplan-Meier de l'OS(Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1115-CA



Patients atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur

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 et 31 % une délétion 11q.

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'OSa montrée 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 5.

Tableau 5 : 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 tomographies répétées étaient requises pour confirmer la réponse.

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

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 6).

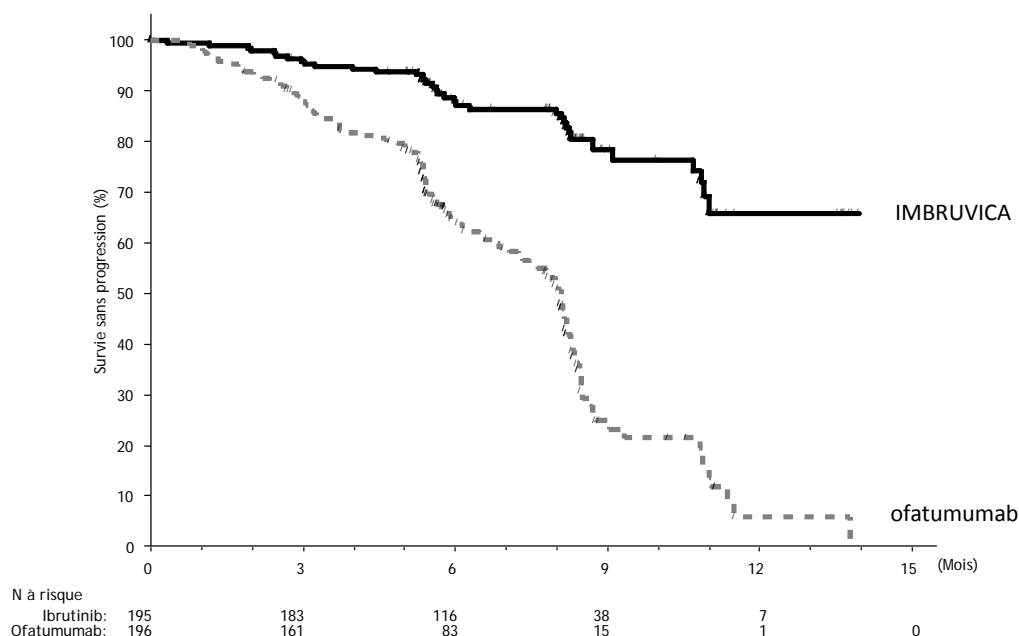
Tableau 6 : Analyse en sous-groupe de la PFS(Etude PCYC-1112-CA)

	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 4.

Figure 4 : Courbe Kaplan-Meier de PFS (Population en intention de traiter [ITT]) dans l'étude PCYC-1112-CA



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. Quarante-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 \geq 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 7.

Tableau 7 : 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 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 \leq 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 8.

Tableau 8 : 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.

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 %.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IMBRUVICA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le LCM, la LLC et le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) (pour les informations concernant l'usage pédiatrique, 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 \pm écart-type). L'administration d'ibrutinib à jeun a résulté en une exposition (ASC_{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 jeûn 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'ASC₀₋₂₄, l'ASC_{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 (V_{d,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 [¹⁴C] 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

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec IMBRUVICA chez les patients de moins de 18 ans.

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 atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée, et sévère, respectivement (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec les substrats du CYP

Des études *in vitro* ont indiqué qu'ibrutinib est un inhibiteur réversible faible des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 intestinal (mais pas hépatique) et qu'il n'entraîne pas d'inhibition temps-dépendante cliniquement pertinente des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6. Le métabolite dihydrodiol d'ibrutinib est un inhibiteur faible des CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6. Le métabolite dihydrodiol est au plus un inducteur faible des isoenzymes du CYP450 *in vitro*. Bien qu'ibrutinib soit un substrat sensible du CYP3A4, il n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur sa propre exposition.

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 $\geq 5,6$ comparé à la dose quotidienne de 560 mg chez les patients). Par conséquent, 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**Contenu de la gélule

croscarmellose sodique
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
laurilsulfate de sodium (E487)

Enveloppe de la gélule

gélatine
dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

gomme laque
oxyde de fer noir (E172)
propylène glycol (E1520)

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

Flacons en PEHD muni d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène.

Chaque boîte contient un flacon de 90.

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

AMM Tunisie: 15273031H (90 gélules)

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

Date de première autorisation : 25 septembre 2018

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.
Tableau A – liste I

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2018 sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament du 28 Juin 2018