

**IBRUFRA**

**FRAPHARMA**

Ibrutinib 140 mg

---

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES**

## 1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

IBRUFRA 140 mg dur gélules

## 2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque gélule contient 140 mg

d'ibrutinib. Pour le complet liste de

excipients, voir section 6.1.

## 3. CLINIQUE PARTICULIERS

### 3.1 Thérapeutique les indications

IBRUFRA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de rechute ou deréfractaire manteau cellule lymphome (MCL).

IBRUFRA en monothérapie ou en association avec le rituximab, l'obinutuzumab ou le vénétoclax est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique non traitée auparavant (LLC) (voir paragraphe 5.1).

IBRUFRA en monothérapie ou en association avec la bendamustine et le rituximab (BR) est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec LLC OMS avoir reçu à moins un avant thérapie.

IBRUFRA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Waldenström. macroglobulinémie (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur ou qui sont en traitement de première intention pour patients inadaptés à la chimio-immunothérapie. IBRUFRA en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec WM.

### **3.2 Posologie et méthode de administration**

Le traitement par ce médicament doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté. dans le utiliser de anticancéreux médicinal des produits.

#### Posologie *MCL*

Le recommandé dose pour le traitement de MCL est 560 mg (quatre gélules) une fois tous les jours.

#### *LLC et MW*

La dose recommandée pour le traitement de la LLC et de la MW, soit en monothérapie, soit en association, est 420 mg (trois gélules) une fois tous les jours (pour détails de le combinaison régimes, voir section 5.1).

Le traitement par IBRUFRA doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que le patient ne le tolère plus. patient. En association

avec le vénétoclax pour le traitement de la LLC, IBRUFRA doit être administré en monothérapie pendant 3 cycles (1 cycle dure 28 jours), suivis de 12 cycles de IBRUFRA plus vénétoclax. Voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vénétoclax pour complet vénétoclax dosage information. Lors de l'administration d'IBRUFRA en association avec un traitement anti-CD20, il est recommandé de administrer IBRUFRA avant à anti-CD20 thérapie quand donné sur le même jour.

*Dose ajustements*

Modéré et fort CYP3A4 inhibiteurs augmenter le exposition de ibrutinib (voir sections 4.4 et 4.5).

La dose d'ibrutinib doit être réduite à 280 mg une fois par jour (deux gélules) en cas d'utilisation concomitante avec modéré CYP3A4 inhibiteurs.

La dose d'ibrutinib doit être réduite à 140 mg une fois par jour (une capsule) ou suspendue jusqu'à 7 jours quand il est utilisé concomitamment avec fort CYP3A4 inhibiteurs.

Le traitement par IBRUFRA doit être suspendu en cas d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2, arythmies cardiaques de grade 3, toxicité non hématologique de grade  $\geq 3$ , neutropénie de grade 3 ou plus avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques de grade 4. Une fois les symptômes de la toxicité apparus résolu au grade 1 ou à l'inclusion (récupération), reprendre le traitement par IBRUFRA à la dose recommandée comme par les tables ci-dessous.

Recommandé dose modifications pour non cardiaque événements sont décrit ci-

dessous:

<b>Événements</b>	<b>Toxicité occurrence</b>	<b>Modification de la dose de MCL après récupération</b>	<b>Modification de la dose LLC/MW après récupération</b>
3e année ou 4e non hématologique toxicités	D'abord *	redémarrage à 560 mg tous les jours	redémarrage à 420 mg tous les jours
3e ou 4e année	Deuxième	redémarrage à 420 mg tous les jours	redémarrage à 280 mg tous les jours
neutropénie avec infection ou fièvre	Troisième	redémarrage à 280 mg tous les jours	redémarrage à 140 mg tous les jours
Niveau 4 hématologique toxicités	Quatrième	cesser IBRUFRA	cesser IBRUFRA

\* Lors de la reprise du traitement, recommencer à la dose identique ou inférieure en fonction de l'évaluation bénéfice-risque. Si la toxicité réapparaît, réduire dose quotidienne de 140 mg.

Les modifications de dose recommandées en cas d'événements d'insuffisance cardiaque ou d'arythmies cardiaques sont les suivantes : décrit ci-dessous:

<b>Événement</b>	<b>Toxicité</b>	<b>Modification de la dose de MCL</b>	<b>Modification de la dose LLC/MW</b>
------------------	-----------------	---------------------------------------	---------------------------------------

<b>ts</b>	<b>occurrence</b>	<b>après récupération</b>	<b>après récupération</b>
Cardiaque de grade 2 échec	D'abord	redémarrage à 420 mg tous les jours	redémarrage à 280 mg tous les jours
	Deuxième	redémarrage à 280 mg tous les jours	redémarrage à 140 mg tous les jours
	Troisième	cesser IBRUFRA	
Cardiaque de 3e année arythmies	D'abord	redémarrage à 420 mg tous les jours <sup>†</sup>	redémarrage à 280 mg tous les jours <sup>†</sup>
	Deuxième	cesser IBRUFRA	
Cardiaque de grade 3 ou 4 échec	D'abord	cesser IBRUFRA	
Cardiaque de 4e année arythmies			

<sup>†</sup> Évaluer le bénéfice-risque avant reprendre traitement.

### *Manqué dose*

Si une dose n'est pas prise à l'heure prévue, elle peut être prise dès que possible le même jour avec un retour à l'horaire normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de gélules supplémentaires pour compenser le manqué dose.

*Populations**particulières**Âgé*

Non spécifique dose ajustement est requis pour âgé les patients (vieilli  $\geq 65$  années).

*Rénal déficience*

Aucune étude clinique spécifique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Les patients atteints de ou une insuffisance rénale modérée ont été traités dans les études cliniques IBRUFRA. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (créatinine supérieure à 30 ml/min autorisation). Hydratation devrait être entretenu et sérum créatinine les niveaux surveillé périodiquement.

Administrer IBRUFRA aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque et surveillez de près les patients pour détecter tout signe de toxicité. Il n'y a pas données dans les patients avec grave rénal déficience ou les patients sur dialyse (voir section 5.2).

*Hépatique déficience*

L'ibrutinib est métabolisé dans le foie. Dans une étude sur l'insuffisance hépatique, les données ont montré une augmentation exposition à l'ibrutinib (voir rubrique 5.2). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la dose recommandée est de 280 mg par jour (deux capsules). Pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose recommandée est de 140 mg par

jour (une capsule). Surveiller les patients pour déceler les signes de la toxicité d'IBRUFRA et suivez les directives de modification de dose si nécessaire. Il n'est pas recommandé de administrer IBRUFRA à les patients avec grave hépatique déficience (Enfant-Pugh classe C).

#### *Grave cardiaque maladie*

Les patients avec grave cardiovasculaire maladie étaient exclu depuis IBRUFRA clinique études.

#### *Pédiatrique population*

IBRUFRA n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans en raison de son efficacité. n'a pas été établie. Données actuellement disponibles chez les patients atteints de cellules B matures non hodgkiniennes lymphome sont décrit dans sections 4.8, 5.1 et 5.2.

#### Méthode de administration

IBRUFRA doit être administré par voie orale une fois par jour avec un verre d'eau approximativement à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être ouvertes, cassé ou mâché. IBRUFRA ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville (voir section 4.5).

### **3.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

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

### **3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser**

#### Lié au saignement événements

Des cas d'hémorragie ont été rapportés chez des patients traités par IBRUFRA, à la fois avec et sans thrombocytopénie. Il s'agit notamment d'événements hémorragiques mineurs tels qu'une contusion, une épistaxis et pétéchies; et des événements hémorragiques majeurs, certains mortels, notamment des hémorragies gastro-intestinales, des hémorragies intracrâniennes, hémorragie, et hématurie.

La warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K ne doivent pas être administrés en concomitance avec IBRUFRA.

Utilisation d'anticoagulants ou de médicaments inhibant la fonction plaquettaire (agents antiplaquettaires) la concomitance avec IBRUFRA augmente le risque d'hémorragie majeure. Un risque plus élevé pour les personnes majeures des saignements ont été observés avec les anticoagulants plutôt qu'avec les agents antiplaquettaires. Considérez les risques et les avantages d'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire en cas de co-administration avec IBRUFRA. Surveiller les signes et symptômes de saignement.

Suppléments tel comme poisson huile et vitamine E les préparatifs devrait être évité.

IBRUFRA doit être maintenu au moins 3 à 7 jours avant et après l'intervention chirurgicale, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

Le mécanisme des événements liés aux saignements n'est pas entièrement compris. Patients avec congénital saignement diathèse avoir pas a été étudié.

#### Leucostase

Des cas de leucostase ont été rapportés chez des patients traités par IBRUFRA. Un nombre élevé de les lymphocytes circulants (> 400 000/mcL) peuvent conférer un risque accru. Envisagez de retenir temporairement IBRUFRA. Les patients doivent être étroitement surveillés. Administrer des soins de soutien, y compris l'hydratation et/ou cytoréduction comme indiqué.

#### Splénique rupture

Des cas de rupture splénique ont été rapportés suite à l'arrêt du traitement par IBRUFRA. L'état de la maladie et la taille de la rate doivent être soigneusement surveillés (par exemple, examen clinique, échographie). lorsque le traitement par IBRUFRA est interrompu ou arrêté. Patients qui développent la partie supérieure gauche de l'abdomen ou épaule conseil douleur devrait être évalué et un diagnostic de splénique rupture devrait être considéré.

#### Infections

Des infections (notamment sepsis, sepsis neutropénique, infections bactériennes, virales ou fongiques) ont été observées chez patients traités par IBRUFRA. Certaines de ces infections ont été associées à une hospitalisation et la mort. La plupart des patients atteints d'infections mortelles présentaient également une neutropénie. Les patients doivent être surveillés pour fièvre,

tests anormaux de la fonction hépatique, neutropénie et infections et traitement anti-infectieux approprié devrait être instituée comme indiqué. Envisager une prophylaxie selon les normes de soins chez les patients qui sont à augmenté risque pour opportuniste infections.

Cas d'infections fongiques invasives, y compris les cas d'aspergillose, de cryptococcose et Des infections à Pneumocystis jiroveci ont été rapportées suite à l'utilisation d'ibrutinib. Cas signalés de envahissant fongique infections avoir a été associé avec fatal résultats.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont des cas mortels, ont été rapportés. suite à l'utilisation d'ibrutinib dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur antérieur ou concomitant. Les médecins doivent considérer la LEMP dans le diagnostic différentiel chez les patients présentant un syndrome nouveau ou s'aggravant. signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Si une LEMP est suspectée, alors approprié des évaluations diagnostiques doivent être entreprises et le traitement suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue. Si seulement le doute existe, renvoi à un neurologue et diagnostic approprié des mesures pour PML incluant IRM scanner de préférence avec un produit de contraste, tester le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour détecter l'ADN viral JC et répéter neurologique évaluations devrait être considéré.

#### Hépatique événements

Des cas d'hépatotoxicité, de réactivation de l'hépatite B et des cas d'hépatite E, qui peuvent être chroniques, ont été rapportés. est survenu chez des patients traités par IBRUFRA. Une insuffisance hépatique, y compris des événements

mortels, est survenue patients traités par IBRUFRA. La fonction hépatique et le statut de l'hépatite virale doivent être évalués avant commencer le traitement par IBRUFRA. Les patients doivent être surveillés périodiquement pour détecter des changements dans le foie paramètres fonctionnels pendant le traitement. Comme indiqué cliniquement, la charge virale et les tests sérologiques pour l'hépatite infectieuse doit être réalisée conformément aux directives médicales locales. Pour les patients diagnostiqués avec hépatite événements, considérer consultant un foie maladie expert pour gestion.

#### Cytopénies

Des cytopénies de grade 3 ou 4 (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) apparues pendant le traitement ont été observées. signalé dans les patients traité avec IBRUFRA. Moniteur complet sang compte mensuel.

#### Interstitiel Poumon Maladie (ILD)

Des cas d'ILD ont été rapportés chez des patients traités par IBRUFRA. Surveiller les patients pour symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID. Si des symptômes apparaissent, interrompez IBRUFRA et gérez ILD de manière appropriée. Si les symptômes persistent, considérez les risques et les bénéfices du traitement par IBRUFRA et suivre la dose modification des lignes directrices.

#### Cardiaque arythmies et cardiaque échec

Des arythmies cardiaques et une insuffisance cardiaque mortelles et graves sont survenues chez des patients traités par IBRUFRA. Patients âgés, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) un indice de performance  $\geq 2$  ou des comorbidités cardiaques peuvent présenter un risque plus élevé d'événements, notamment soudains. événements cardiaques mortels. Fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, tachyarythmie ventriculaire et

insuffisance cardiaque ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des infections aiguës ou des facteurs de risque cardiaque, notamment hypertension, diabète sucré, et un précédent histoire de cardiaque arythmie.

Une évaluation clinique appropriée des antécédents et de la fonction cardiaque doit être effectuée avant de commencer IBRUFRA. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement afin de détecter tout signe clinique. détérioration de la fonction cardiaque et prise en charge cliniquement. Envisager une évaluation plus approfondie (par exemple, ECG, échocardiographie), comme indiqué pour les patients dans qui là sont cardiovasculaire préoccupations.

Pour les patients présentant des facteurs de risque pertinents d'événements cardiaques, évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque avant de commencer traitement avec IBRUFRA; alternative traitement peut être considéré.

Chez les patients qui développent des signes et/ou des symptômes de tachyarythmie ventriculaire, IBRUFRA doit être temporairement interrompu et une évaluation clinique approfondie du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant peut-être redémarrage thérapie.

Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire préexistante nécessitant un traitement anticoagulant, traitement alternatif des options pour IBRUFRA doivent être envisagées. Chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire sous traitement avec IBRUFRA, une évaluation

approfondie du risque de maladie thromboembolique doit être entreprises. Chez les patients à haut risque et pour lesquels les alternatives à IBRUFRA ne sont pas adaptées, contrôlé traitement avec anticoagulants devrait être considéré.

Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque pendant IBRUFRA. traitement. Dans certains de ces cas, l'insuffisance cardiaque s'est résolue ou s'est améliorée après le retrait d'IBRUFRA.ou dose réduction.

#### Cérébrovasculaire les accidents

Cas d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral ischémique, y compris mortels ont été rapportés chez des patients traités par IBRUFRA, avec ou sans effet auriculaire concomitant. fibrillation et/ou hypertension. Parmi les cas de latence signalés, l'instauration d'un traitement par IBRUFRA à le début de ischémique central nerveux vasculaire conditions était dans le la plupart cas après plusieurs mois (plus plus d'un mois 78% et plus de 6 mois 44% des cas) soulignant la nécessité d'une surveillance régulière des patients (voir rubrique 4.4 Arythmies cardiaques et Hypertension et section 4.8).

#### Tumeur lyse syndrome

Un syndrome de lyse tumorale (TLS) a été rapporté avec le traitement par IBRUFRA. Patients à risque de Le syndrome de lyse tumorale concerne ceux présentant une charge tumorale élevée avant le traitement. Surveiller de près les patients et prendre approprié précautions.

### Non-mélanome peau cancer

Des cancers de la peau autres que le mélanome ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par IBRUFRA que chez les patients traités par IBRUFRA.chez les patients traités avec des comparateurs dans des études de phase 3 comparatives randomisées et groupées. Moniteur les patients pour le apparence de non-mélanome peau cancer.

### Hypertension

Une hypertension est survenue chez des patients traités par IBRUFRA (voir rubrique 4.8). Surveiller régulièrement tension artérielle chez les patients traités par IBRUFRA et initier ou ajuster un traitement antihypertenseur tout au long de traitement avec IBRUFRA comme approprié.

### Hémophagocytaire lymphohistiocytose (HLH)

Des cas de HLH (y compris des cas mortels) ont été rapportés chez des patients traités par IBRUFRA. HLH est un syndrome potentiellement mortel d'activation immunitaire pathologique caractérisé par des signes cliniques et symptômes d'une inflammation systémique extrême. Le HLH se caractérise par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, hypertriglycémie, ferritine sérique élevée et cytopénies. Les patients doivent être informés de symptômes du HLH. Les patients qui développent des manifestations précoces d'activation immunitaire pathologique doivent être évalué immédiatement, et un diagnostic de HLH devrait être considéré.

### Interactions médicamenteuses

La co-administration d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec IBRUFRA peut entraîner une augmentation exposition à l'ibrutinib et par conséquent un risque plus élevé de toxicité. Au contraire, la co-administration

de Les inducteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une diminution de l'exposition à IBRUFRA et, par conséquent, un risque de manque de efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'IBRUFRA avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et des inhibiteurs puissants ou les inducteurs modérés du CYP3A4 doivent être évités autant que possible et la co-administration ne doit être envisagée lorsque les avantages potentiels dépassent clairement les risques potentiels. Les patients devraient être étroitement surveillé pour panneaux de IBRUFRA toxicité si un CYP3A4 inhibiteur doit être utilisé (voir sections 4.2 et 4.5). Si un inducteur du CYP3A4 doit être utilisé, surveiller étroitement les patients pour détecter tout signe de IBRUFRA manque de efficacité.

#### Femmes de maternité potentiel

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant qu'elles prennent IBRUFRA (voir section 4.6).

#### Excipients avec connu effet

Chaque capsule contient moins que 1 mmol sodium (23 mg), et est essentiellement sans sodium.

### **3.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes**

**d'interactions** L'ibrutinib est principalement métabolisé par

l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4). Agents que peut augmenter ibrutinib plasma concentration

Utilisation concomitante d'IBRUFRA et de médicaments inhibant fortement ou modérément CYP3A4 peut augmenter ibrutinib exposition et fort CYP3A4 inhibiteurs devrait être évité.

*Fort CYP3A4 inhibiteurs*

Co-administration de kétoconazole, un très puissant inhibiteur du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, augmentation de l'exposition ( $C_{\max}$  et AUC) à l'ibrutinib de 29 et 24 fois, respectivement. Simulations utilisant des conditions à jeun suggèrent que la clarithromycine, un puissant inhibiteur du CYP3A4, pourrait augmenter l'ASC de l'ibrutinib par un facteur de 14. Dans les patients avec Cellule B tumeurs malignes prise IBRUFRA avec nourriture, la co-administration du voriconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la  $C_{\max}$  par 6,7 fois et AUC par 5,7 fois. Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycine, télichromycine, itraconazole, néfazodone, cobicistat, voriconazole et posaconazole) doit être évité. Si le bénéfice dépasse le risque et un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IBRUFRA à 140 mg (une capsule) pendant toute la durée de l'inhibiteur. utiliser ou refuser IBRUFRA temporairement (pendant 7 jours ou moins). Surveiller de près le patient pour déceler toute toxicité et suivre dose modification conseils comme nécessaire (voir articles 4.2 et 4.4). *Modéré CYP3A4 inhibiteurs*

Dans les patients avec Cellule B tumeurs malignes prise IBRUFRA avec nourriture, co-administration de l'érythromycine, un inhibiteur du CYP3A4, a augmenté la  $C_{\max}$  de 3,4 fois et l'ASC de 3,0 fois. Si un modéré Inhibiteur du CYP3A4 (par exemple, fluconazole, érythromycine, amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprénavir, imatinib, vérapamil, amiodarone et dronedarone) est indiqué, réduire la dose d'IBRUFRA à 280 mg (deux gélules) pendant toute la durée d'utilisation de l'inhibiteur. Moniteur patient étroitement pour toxicité et suivre dose modification conseils comme nécessaire (voir sections 4.2 et 4.4).

*Béniin CYP3A4 inhibiteurs*

Les simulations utilisant des conditions à jeun suggèrent que les inhibiteurs légers du CYP3A4, l'azithromycine et La fluvoxamine peut augmenter l'ASC de l'ibrutinib de < 2 fois. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire combinaison avec des inhibiteurs légers. Surveiller de près le patient pour déceler toute toxicité et suivre la modification de la dose conseils comme nécessaire.

Co-administration de jus de pamplemousse, contenant des inhibiteurs du CYP3A4, chez huit sujets sains, augmentation de l'exposition ( $C_{max}$  et AUC) à l'ibrutinib d'environ 4 et 2 fois, respectivement. Les pamplemousses et les oranges de Séville doivent être évitées pendant le traitement par IBRUFRA, car elles contiennent modéré inhibiteurs de CYP3A4 (voir paragraphe 4.2).

Agents que peut diminuer ibrutinib plasma concentration

L'administration d'IBRUFRA avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer le plasma d'ibrutinib concentration.

La co-administration de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a diminué exposition ( $C_{max}$  et AUC) à l'ibrutinib de 92 et 90 %, respectivement. Évitez l'utilisation concomitante de produits forts ou des inducteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, carbamazépine, rifampicine, phénytoïne). Préparations contenant Le millepertuis est contre-indiqué pendant le traitement par IBRUFRA, car son efficacité peut être réduite. Envisagez d'autres agents ayant une induction moindre du CYP3A4. Si le bénéfice l'emporte sur le risque et qu'un fort ou modéré CYP3A4 inducteur doit être utilisé, monitorer patient étroitement pour manque de efficacité (voir

sections 4.3 et 4.4). Des inducteurs légers peuvent être utilisés en concomitance avec IBRUFRA. Toutefois, les patients devraient être surveillés pour un potentiel manque de efficacité.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité plus faible à un pH plus élevé. Une  $C_{\max}$  plus faible a été observée dans à jeun en bonne santé chez des sujets administrés une dose de 560 mg d'ibrutinib après prise d'oméprazole à 40 mg une fois par jour pendant 5 jours (voir rubrique 5.2). Il n'y a aucune preuve qu'une  $C_{\max}$  plus faible aurait une signification clinique et que des médicaments qui augmentent le pH de l'estomac (par exemple, inhibiteurs de la pompe à protons) aient été utilisés sans restrictions dans les études cliniques pivot.

#### Agents qui peuvent avoir leur concentration plasmatique modifiée par l'ibrutinib

L'ibrutinib est un inhibiteur de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) *in vitro*. Comme aucune donnée clinique n'est disponible sur cette interaction, il ne peut être exclu que l'ibrutinib puisse inhiber la P-gp intestinale et BCRP après une dose thérapeutique. Pour minimiser le risque d'interaction dans le tractus gastro-intestinal, les médicaments P-gp ou BCRP substrats tels que la digoxine ou le méthotrexate devraient être pris au moins

6 heures avant ou après IBRUFRA. L'ibrutinib peut également inhiber le BCRP dans le foie et augmenter l'exposition aux médicaments qui sont métabolisés par le BCRP hépatique, tels que la rosuvastatine.

Dans les études portant sur l'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 sur la base de l'ASC) a été observée.

par rapport à monothérapie données pour vénétoclax.

Dans une étude d'interactions médicamenteuses menée chez des patients atteints de tumeurs malignes à cellules B, une dose unique de 560 mg d'ibrutinib a n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au midazolam, substrat du CYP3A4. Dans la même étude, 2 semaines de traitement par ibrutinib à la dose de 560 mg par jour n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel), le substrat du CYP3A4 le midazolam, ni le CYP2B6 substrat bupropion. La fertilité, grossesse et lactation

#### Femmes de maternité Potentiel/Contraception dans les femelles

D'après les résultats obtenus chez l'animal, IBRUFRA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant qu'elles prennent IBRUFRA et pendant 3 mois maximum après la fin du traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser des contraceptif mesures alors que prise IBRUFRA et pour trois mois après arrêt traitement.

#### Grossesse

IBRUFRA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation d'IBRUFRA dans enceinte femmes. Études dans animaux avoir montré reproducteur toxicité (voir section 5.3).

#### Allaitement maternel

On ne sait pas si l'ibrutinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour allaiter les enfants ne peuvent pas être exclus.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par IBRUFRA.

### La 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 équivalente humaine [HED] 16 mg/kg/jour) (voir section 5.3). Non humain données sur les effets de ibrutinib sur la fertilité sont disponible.

### **3.6 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines**

IBRUFRA a mineure influence sur le capacité à conduire et utiliser Machines.

De la fatigue, des étourdissements et une asthénie ont été rapportés chez certains patients prenant IBRUFRA et devraient être considéré quand évaluer un les patients capacité à conduire ou fonctionner Machines.

### **3.7 Indésirable effets**

#### Résumé de le sécurité profil

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) étaient la diarrhée, la neutropénie, les troubles musculo-squelettiques.douleur, hémorragie (par exemple, ecchymoses), éruption cutanée, nausée, thrombocytopénie, arthralgie et troubles des voies respiratoires supérieures. tract infection. Le la plupart commun grade 3/4 négatif réactions ( $\geq 5\%$ ) étaient neutropénie, lymphocytose, thrombocytopénie, hypertension, et pneumonie.

#### Tabulé liste de négatif réactions

Le sécurité profil est basé sur mis en commun données depuis 1 981 les patients traité avec IBRUFRA dans quatre études cliniques de phase 2 et huit études randomisées de phase 3 et de l'expérience post-commercialisation. Les patients traités pour un LCM au cours des études cliniques ont reçu IBRUFRA à la dose de 560 mg une fois par jour et les patients traités pour la LLC ou la MW dans les études cliniques ont reçu IBRUFRA à la dose de 420 mg une fois par jour. Tous les patients de les études cliniques ont reçu IBRUFRA jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré, sauf pour études avec IBRUFRA en association avec le vénétoclax dans lesquelles les patients ont reçu un traitement à durée déterminée traitement (études CLL3011 et PCYC-1142-CA). La durée médiane du traitement IBRUFRA à travers le mis en commun base de données était 14.7 mois. Le médian durée de traitement pour LLC/LLC était 14,7 mois (jusqu'à 52 mois) ; MCL était de 11,7 mois (jusqu'à 28 mois) ; La MW était de 21,6 mois (en hausse à 37 mois).

Effets indésirables observés chez les patients traités par ibrutinib pour des tumeurs malignes à cellules B et effets indésirables post-commercialisation les réactions sont répertoriées ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par groupe de fréquences. 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  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chacun fréquence regroupement, indésirable effets sont présenté dans commande de décroissant gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques ou après commercialisation surveillance dans les patients avec Cellule B tumeurs malignes†**

Organe système classe	Fréquence (Tous notes)	Négatif réactions	Tous Notes (%)	Note ≥3 (%)
Infections et infestations	Très commun	Pneumonie *#	1	7
		Supérieur respiratoire tract infection	2	1
		Peau infection *	1	2
	Commun	Sepsie *#	5	3
		Urinaire tract infection	3	1
		Sinusite *	9	1
	Rare	Cryptocoque infection *	9	1
		Pneumocystis infections * #	<	0
		Aspergille infection *	1	<1
		Hépatite B réactivation @ #	<	<1
Tumeurs bénin et malin (y compris kystes et polypes)	Commun	Cancer de la peau	1	1
		autre que le mélanome *	5	<1
		Carcinome basocellulaire Squameux cellule carcinome	3	<1
Sang et lymphatique système troubles	Très commun	Neutropénie *	1	31
		Thrombocytopénie *	9	8
		Lymphocytose *	2	11
			9	

Ibrutinib 140 mg

			5	
	Commun	Fébrile neutropénie	4	4
		Leucocytose	4	4
	Rare	Leucostase syndrome	<1	<1
Système immunitaire troubles	Commun	Interstitiel poumon maladie <sup>*,#</sup>	2	<1
Métabolisme et nutrition troubles	Commun	Hyperuricémie	9	1
	Rare	Tumeur lyse syndrome	1	1
Nerveux système troubles	Très commun	Vertiges	1	<1
		Mal de tête	2	1
	Commun	Périphérique neuropathie <sup>*</sup>	1	<1
	Rare	Cérébrovasculaire accident <sup>#</sup>	9	<1
		Transitoire ischémique attaque	<1	<1
		Ischémique accident vasculaire cérébral <sup>#</sup>	1	<1
Œil troubles	Commun	Vision flou	<1	0
	Rare	Œil hémorragie <sup>‡</sup>	1	0
Cardiaque troubles	Commun	Insuffisance cardiaque <sup>*,#</sup>	2	1
		Un procès fibrillation	8	4
	Rare	Ventriculaire tachyarythmie <sup>*,#</sup>	1	<1
		Cardiaque arrestation <sup>#</sup>	<1	<1
Vasculaire troubles	Très commun	Hémorragie <sup>*,#</sup>	3	1
		Ecchymoses <sup>*</sup>	5	<1
			7	8
			1	
		Hypertension <sup>*</sup>	8	
	Commun	Épistaxis	9	<1
Pétéchies		7	0	
Rare	Sous-dural hématome <sup>#</sup>	1	<1	

Ibrutinib 140 mg

Gastro-intestinal troubles	Très commun	Diarrhée	47	4
		Vomissement	15	1
		Stomatite *	17	1
		Nausée	31	1
		Constipation	16	<1
		Dyspepsie	11	<1
Hépatobiliaire troubles	Rare	Hépatique échec *,#	<1	<1
Peau et sous-cutané tissu troubles	Très commun	Éruption cutanée *	34	3
		Commun	134	<1 <1 0
	Rare	Angio-œdème	<1	<1
		Panniculite *	<1	<1
		Dermatoses neutrophiles *	<1	<1 0
		Pyogène granulome	1	
	Rare	Stevens Johnson syndrome	<1	<1
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	Très commun	Arthralgie	24	2
		Muscle spasmes	15	<1
		Appareil locomoteur douleur *	36	3
Rénal et urinaire troubles	Commun	Aigu rein blessure #	<2	<1
Général troubles et administration site conditions	Très commun	Pyrexie	19	1
		Œdème périphérique	16	1
Enquêtes	Très commun	Sang créatinine augmenté	di x	<1

† Fréquences sont arrondi à le la plus proche entier.

\* Comprend plusieurs négatif réaction termes.

‡ Dans quelques cas associé à perte de vision.

# Comprend événements avec fatal résultat.

@ Inférieur terme de niveau (LLT) utilisé pour la sélection.

Description de choisi négatif réactions

*Arrêt et dose réduction exigible à négatif réactions*

Sur les 1 981 patients traités par IBRUFRA pour des tumeurs malignes à cellules B, 6 % ont arrêté le traitement, principalement en raison d'effets indésirables. Ceux-ci comprenaient la pneumonie, la fibrillation auriculaire, la neutropénie, les éruptions cutanées, thrombocytopénie et hémorragie. Des effets indésirables entraînant une réduction de la dose sont survenus chez environ 8% de les patients.

*Âgé*

Sur les 1 981 patients traités par IBRUFRA, 50 % étaient âgés de 65 ans ou plus. 3e année ou plus pneumonie (11 % des patients âgés de  $\geq 65$  ans contre 4 % des patients < 65 ans) et thrombopénie (11 % des patients patients âgés de  $\geq 65$  ans contre 5 % des patients < 65 ans) sont survenus plus fréquemment chez les personnes âgées. les patients traité avec IBRUFRA.

Long terme sécurité

Les données de sécurité d'un traitement à long terme par IBRUFRA sur 5 ans provenant de 1 284 patients (CLL/SLL naïfs de traitement n = 162, LLC/SLL en rechute/réfractaire n = 646, MCL en rechute/réfractaire n = 370, et MW n=106) étaient analysé. Le médian durée de traitement pour LLC/LLC était

51 mois (plage : 0,2 à 98 mois) avec 70 % et 52 % des patients recevant un traitement pendant plus de 2 ans et 4 ans respectivement. La durée médiane du traitement du MCL était de 11 mois (plage : 0 à 87 mois) avec 31 % et 17 % des patients recevant un traitement depuis plus de 2 ans et 4 ans, respectivement. La durée médiane du traitement pour la MW était de 47 mois (extrêmes : 0,3 à 61 mois) avec 78 % et 46 % des patients reçoivent un traitement depuis plus de 2 ans et 4 ans respectivement. Le Le profil

d'innocuité global connu des patients exposés à IBRUFRA est resté cohérent, à l'exception d'un en augmentant prévalence de hypertension, avec Non nouveau sécurité préoccupations identifié. Le prévalence pour L'hypertension de grade 3 ou plus était de 4 % (années 0 à 1), 7 % (années 1 à 2), 9 % (années 2 à 3), 9 % (années 3 à 4) et 9% (année 4-5); le dans l'ensemble incidence pour le 5 ans période était 11%.

#### Pédiatrique population

L'évaluation de la sécurité est basée sur les données d'une étude de phase 3 portant sur IBRUFRA en association avec soit un régime rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE), soit un rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine et dexaméthasone (RVICI), comme arrière-plan thérapie ou arrière-plan thérapie seul dans pédiatrique et jeune adulte les patients (vieilli 3 à 19 ans) atteint d'un lymphome non hodgkinien mature à cellules B récidivant ou réfractaire (voir rubrique 5.1). Pas de nouveau négatif réactions étaient observé dans ce étude.

#### Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié dans annexe V. \_

## 4.9 Surdosage

Il existe des données limitées sur les effets d'un surdosage d'IBRUFRA. Aucune dose maximale tolérée n'a été atteinte dans l'étude de phase 1 dans laquelle les patients ont reçu jusqu'à 12,5 mg/kg/jour (1 400 mg/jour). Dans une étude distincte, un sujet sain ayant reçu une dose de 1 680 mg a présenté un grade 4 réversible. Les enzymes hépatiques augmentent [aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT)]. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour IBRUFRA. Les patients ayant ingéré plus que la quantité recommandée de dose doivent être étroitement surveillés et un traitement approprié doit être donné.

## 4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

### 4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01EL01. Mécanisme de action

L'ibrutinib est un puissant inhibiteur à petite molécule de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). L'ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) dans le site actif BTK, conduisant à une inhibition prolongée de l'activité enzymatique BTK. BTK, membre de la famille Tec kinase, est un agent de signalisation important des voies du récepteur d'antigène des cellules B (BCR) et des récepteurs de cytokines. La voie BCR est impliquée dans la pathogenèse de plusieurs tumeurs malignes à cellules B, dont le MCL, une

maladie diffuse à grandes cellules B lymphome (DLBCL), folliculaire lymphome, et LLC. BTK pivot rôle dans signalisation à travers le

Les récepteurs de surface des cellules B entraînent l'activation des voies nécessaires au trafic des cellules B et à la chimiotaxie et l'adhésion. Des études précliniques ont montré que l'ibrutinib inhibe efficacement les cellules B malignes prolifération et survie *in vivo* comme bien comme cellule migration et substrat adhésion *in vitro*.

Dans les modèles de tumeurs précliniques, l'association d'ibrutinib et de vénétoclax a entraîné une augmentation apoptose cellulaire et activité anti-tumorale par rapport à l'un ou l'autre agent seul. Inhibition de la BTK par l'ibrutinib augmente la dépendance des cellules LLC à l'égard de BCL-2, une voie de survie cellulaire, tandis que le vénétoclax inhibe BCL-2 menant à apoptose.

### Lymphocytose

Au début du traitement, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes (c'est-à-dire une augmentation  $\geq 50\%$  par rapport à de base et un nombre absolu  $> 5\,000/\text{mL}$ ), souvent associé à une réduction des adénopathies, a été observés chez environ les trois quarts des patients atteints de LLC traités par IBRUFRA. Cet effet a également été observé chez environ un tiers des patients atteints de LCM récidivant ou réfractaire traités par IBRUFRA. Cette lymphocytose observée est un effet pharmacodynamique et ne doit pas être considérée comme une maladie évolutive en l'absence d'autres signes cliniques. Dans les deux types de maladies, lymphocytose typiquement se produit pendant le d'abord mois de IBRUFRA thérapie et typiquement résout

dans un délai médian de 8,0 semaines chez les patients atteints de MCL et de 14 semaines chez les patients atteints de LLC. Une grande augmentation du nombre de lymphocytes circulants (p. ex. > 400 000/mcL) a été observée chez certains patients.

Lymphocytose était pas observé dans les patients avec MW traité avec IBRUFRA.

#### Dans vitro plaquette agrégation

Dans une étude *in vitro*, l'ibrutinib a démontré 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 plaquettaires. agrégation.

#### Effet sur QT/QTc intervalle et cardiaque électrophysiologie

L'effet de l'ibrutinib sur l'intervalle QTc a été évalué chez 20 sujets sains, hommes et femmes, dans une étude approfondie randomisée et en double aveugle sur l'intervalle QT avec placebo et contrôles positifs. Dans un centre supratherapeutique à la dose de 1 680 mg, l'ibrutinib n'a pas prolongé l'intervalle QTc dans une mesure cliniquement pertinente. Le plus grand supérieur lié de la 2 faces 90% CI pour la ligne de base moyenne ajustée différences entre ibrutinib et placebo était ci-dessous dix MS. Dans ce même étude, un concentration dépendant raccourcissement dans l'intervalle QTc a été observé (-5,3 ms [IC 90 % : -9,4, -1,1] à une C<sub>max</sub> de 719 ng/mL après le supratherapeutique dose de 1 680 mg).

#### Clinique efficacité et sécurité

##### MCL

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA chez les patients atteints de LCM récidivant ou réfractaire ont été évaluées. dans une seule étude de phase 2

ouverte et multicentrique (PCYC-1104-CA) portant sur 111 patients. L'âge médian était âgé de 68 ans (intervalle : 40 à 84 ans), 77 % étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. Patients avec ECOG un indice de performance de 3 ou plus a été exclu de l'étude. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était 42 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 (extrêmes : 1 à 5 traitements), dont 35 % ayant déjà reçu une chimiothérapie à haute dose, 43 % ayant déjà reçu du bortézomib, 24 % ayant déjà reçu du lénalidomide et 11 % ayant déjà subi une greffe de cellules souches autologues ou allogéniques. Au départ, 39 % des patients avaient des maladie ( $\geq 5$  cm), 49 % avaient un score de risque élevé selon l'indice de pronostic international simplifié MCL (MIPI), et 72% avait avancé maladie (extranodal et/ou os moelle participation) à dépistage.

IBRUFRA a été administré par voie orale à raison de 560 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que la maladie soit inacceptable toxicité. La réponse tumorale a été évaluée selon le groupe de travail international révisé (IWG) pour non hodgkinien lymphome (LNH) critères. Le primaire point final dans ce étude était évalué par l'enquêteur dans l'ensemble réponse taux (ORR). Réponses à IBRUFRA sont montré dans Tableau 2.

**Tableau 2 : ORR et DOR chez les patients atteints de MCL en rechute ou réfractaire (étude PCYC-1104-CA)**

	<b>Tota l N=1 11</b>
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0 ; 76.1)
RC (%)	20,7
RP (%)	46,8
Médian DOR (CR+PR) (mois)	17.5 (15.8,

	NR)
Médian temps à initial réponse, mois (gamme)	1,9 (1,4-13,7)
Médian temps à CR, mois (gamme)	5,5 (1,7-11,5)

IC = intervalle de confiance ; CR=réponse complète ; DOR=durée de réponse ; ORR=taux de réponse global ; PR=partiel réponse; NR=pas atteint

Les données d'efficacité ont été évaluées de manière plus approfondie par un comité d'examen indépendant (IRC), démontrant un ORR de 69 %, avec un taux de réponse complète (RC) de 21 % et un taux de réponse partielle (RP) de 48 %. L'IRC estimé médian DOR était 19.6 mois.

La réponse globale à IBRUFRA était indépendante d'un traitement antérieur incluant le bortézomib et lénelidomide ou sous-jacent risque/pronostic facteurs, volumineux maladie, genre ou âge.

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA ont été démontrées dans le cadre d'une étude randomisée de phase 3, en ouvert, étude multicentrique incluant 280 patients atteints de MCL ayant reçu au moins un traitement antérieur (Étude MCL3001). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir IBRUFRA par voie orale à raison de 560 mg une fois par jour pour 21 jours ou temsirolimus par voie intraveineuse à 175 mg sur Jours 1, 8, 15 de le d'abord faire du vélo suivi par 75 mg les jours 1, 8, 15 de chaque cycle ultérieur de 21 jours. Le traitement des deux bras s'est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'âge médian était de 68 ans (extrêmes : 34 ; 88 ans), 74 % étaient des hommes et 87 % étaient de race blanche. Le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 43 mois, et le délai médian le nombre de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1 à 9 traitements), dont 51 % avaient déjà reçu des doses élevées chimiothérapie, 18 % ayant déjà reçu du bortézomib, 5 % ayant déjà reçu du lénelidomide et 24 % ayant

déjà reçu des cellules souches transplantation. Au départ, 53 % des patients présentaient une maladie volumineuse ( $\geq 5$  cm), 21 % avaient un score de risque élevé selon Simplifié MIPI, 60% avait extraganglionnaire maladie et 54% avait os moelle participation à dépistage.

La survie sans progression (SSP) a été évaluée par l'IRC selon l'International WorkingGroup (IWG) pour les critères du lymphome non hodgkinien (LNH). Les résultats d'efficacité de l'étude MCL3001 sont montrés dans Tableau 3 et le Kaplan-Meier courbe pour PSF dans Chiffre 1.

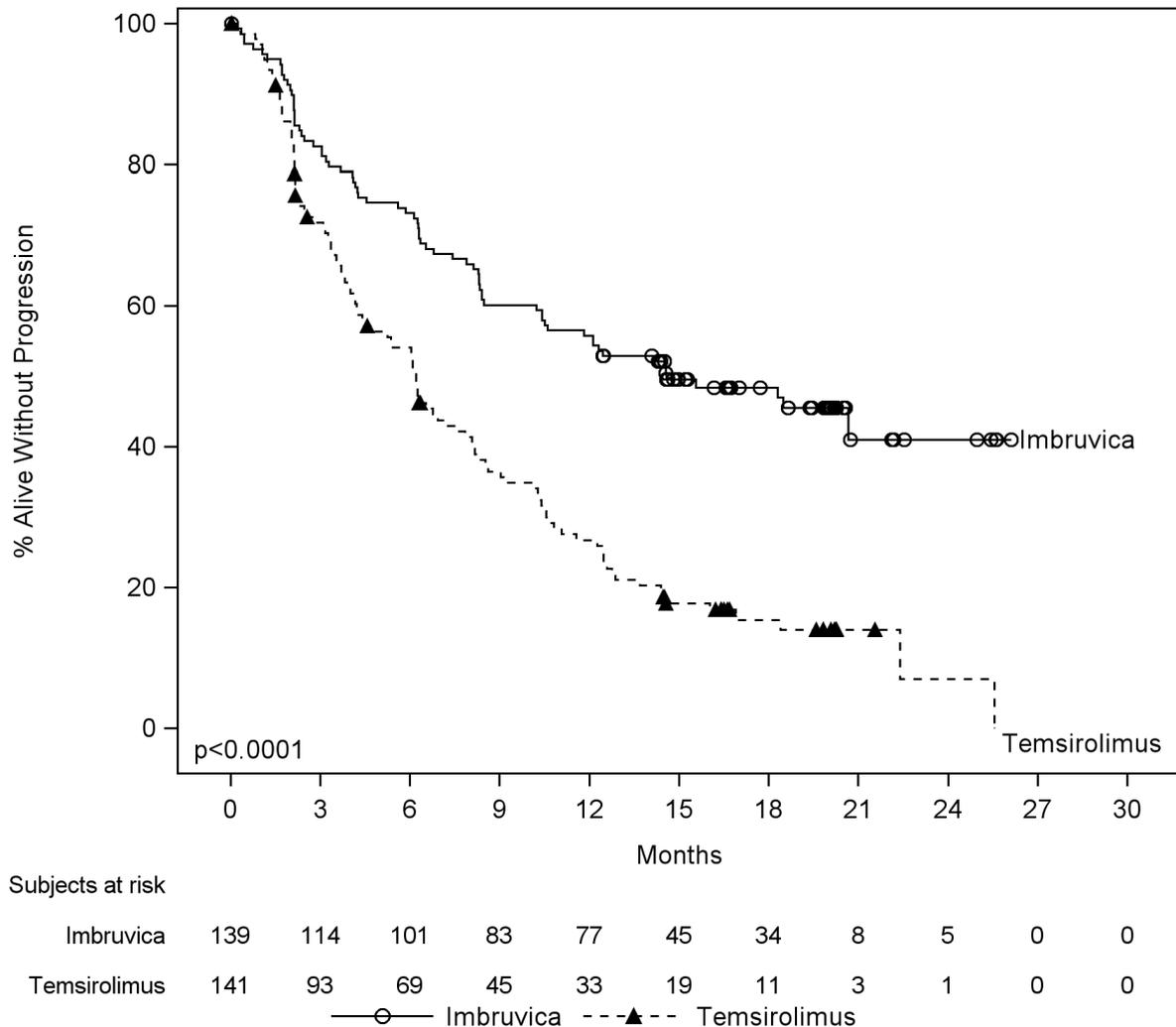
**Tableau 3 : Efficacité Résultats dans les patients avec rechuté ou réfractaire MCL (Étude MCL3001)**

Point de terminaison	IBRUFRA N=139	Temsirolimus N=141
<b>PSF<sup>a</sup></b>		
Médian PSF (95 % CI), (mois)	14.6 (10.4, NE)	6.2 (4.2, 7.9)
	FC=0,43 [95 % CI : 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
valeur p	p<0,0001	

NE=pas estimable; HR=danger rapport; IC=confiance intervalle; ORR=global réponse taux; PFS=sans progression survie  
<sup>un</sup> IRC évalué.

Une plus faible proportion de patients traités par ibrutinib a présenté une aggravation cliniquement significative des symptômes du lymphome par rapport au temsirolimus (27 % contre 52 %) et délai avant aggravation des symptômes s'est produit plus lentement avec ibrutinib contre temsirolimus (HEURE 0,27,  $p < 0,0001$ ).

**Chiffre 1 : Kaplan-Meier Courbe de PSF (ITT Population) dans Étude MCL3001**



**LLC**

*Patients non traités*

*auparavant pour la LLC*

*Célibataire agent*

Une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et ouverte (PCYC-1115-CA) comparant IBRUFRA versus le chlorambucil a été réalisée chez des patients atteints de LLC naïfs de traitement et âgés de 65 ans ou plus. Les patients âgés de 65 à 70 ans devaient présenter au moins une comorbidité empêchant le

utiliser de première ligne chimio-immunothérapie avec fludarabine, cyclophosphamide, et rituximab.

Les patients (n = 269) ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit IBRUFRA à raison de 420 mg par jour jusqu'à la maladie. progression ou toxicité inacceptable, ou chlorambucil à une dose initiale de 0,5 mg/kg aux jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pour un maximum de 12 cycles, avec une allocation pour la dose intra-patient augmentée à 0,8 mg/kg en fonction de la tolérance. Après confirmation de la progression de la maladie, les patients sous chlorambucil ont été capable à croisement à ibrutinib.

L'âge médian était de 73 ans (intervalle de 65 à 90 ans), 63 % étaient des hommes et 91 % étaient de race blanche. Quatre-vingt-onze pour cent des patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 ou 1 et 9 % avaient un Statut de performance ECOG de 2. L'étude a recruté 269 patients atteints de LLC. Au départ, 45 % avaient stade clinique avancé (Rai Stage III ou IV), 35 % des patients avaient au moins une tumeur  $\geq$  5 cm, 39 % avec ligne de base anémie, 23% avec ligne de base thrombocytopénie, 65% avait élevé  $\beta$ 2 microglobuline > 3 500 mcg/L, 47 % avaient une CLCr < 60 mL/min, 20 % des patients présentaient du del11q, 6 % des patients présentaient une mutation del17p/protéine tumorale 53 (TP53), et 44 % des patients présentaient non muté immunoglobuline lourd chaîne variable région (IGHV).

Survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par l'IRC selon l'atelier international sur la LLC (IWCLL) critères indiqué un 84% statistiquement significatif réduction dans le risque de la mort ou progression

dans le bras IBRUFRA. Les résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1115-CA sont présentés dans le tableau 4 et dans le Kaplan-Meier courbes pour PSF et Système d'exploitation sont montrés dans Les figures 2 et 3, respectivement.

Il y avait une amélioration soutenue, statistiquement significative, des plaquettes ou de l'hémoglobine en ITT. population en faveur de l'ibrutinib versus le chlorambucil. Chez les patients présentant des cytopénies initiales, soutenues L'amélioration hématologique était : plaquettes 77,1 % versus 42,9 % ; hémoglobine 84,3 % contre 45,5 % pour ibrutinib et le chlorambucil, respectivement.

**Tableau 4 : Efficacité résultats dans Étude PCYC-1115-CA**

<b>Point de terminaison</b>	<b>IBRUFRA N=136</b>	<b>Chlorambu cil N=133</b>
<b>PSF<sup>a</sup></b>		
Nombre de événements (%)	15 (11.0)	64 (48.1)
Médian (95 % CI), mois	Pas atteint	18.9 (14.1, 22.0)
HEURE (95 % CI)	0,161 (0,091, 0,283)	
<b>ORR<sup>un</sup> (CR+PR)</b>	82,4%	35,3%
Valeur P	<0,00 01	
<b>Système d'exploitation<sup>b</sup></b>		
Nombre de décès (%)	3 (2.2)	17 (12.8)
HEURE (95 % CI)	0,163 (0,048, 0,558)	

IC=confiance intervalle; HR=danger rapport; CR = terminé réponse; ORR=global réponse taux;

OS=global survie;

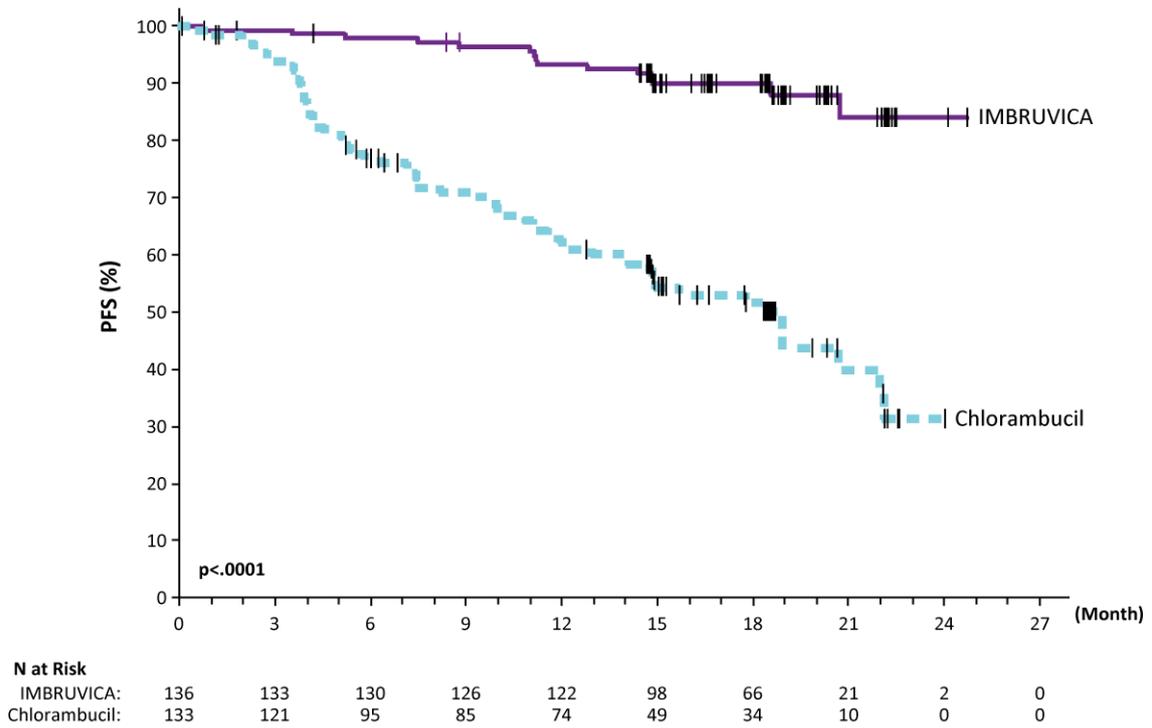
PFS=sans progression survie; PR=partiel réponse

<sup>a</sup> IRC évalué, médian suivi 18.4 mois.

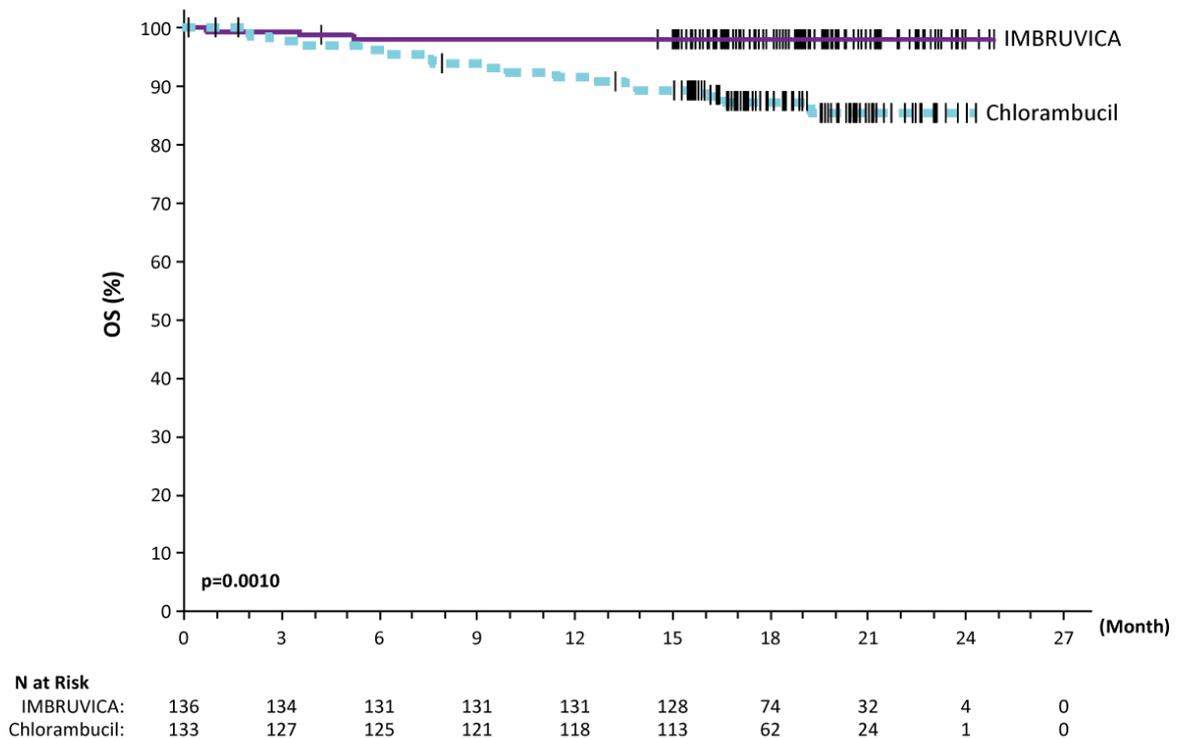
<sup>b</sup> OS médian pas atteint pour les deux bras. p<0,005 pour Système d'exploitation

Ibrutinib 140 mg

**Chiffre 2 : Kaplan-Meier Courbe de PSF (ITT Population) dans Étude PCYC-1115-CA**



**Chiffre 3 : Kaplan-Meier Courbe de Système d'exploitation (ITT Population) dans Étude PCYC-1115-CA**



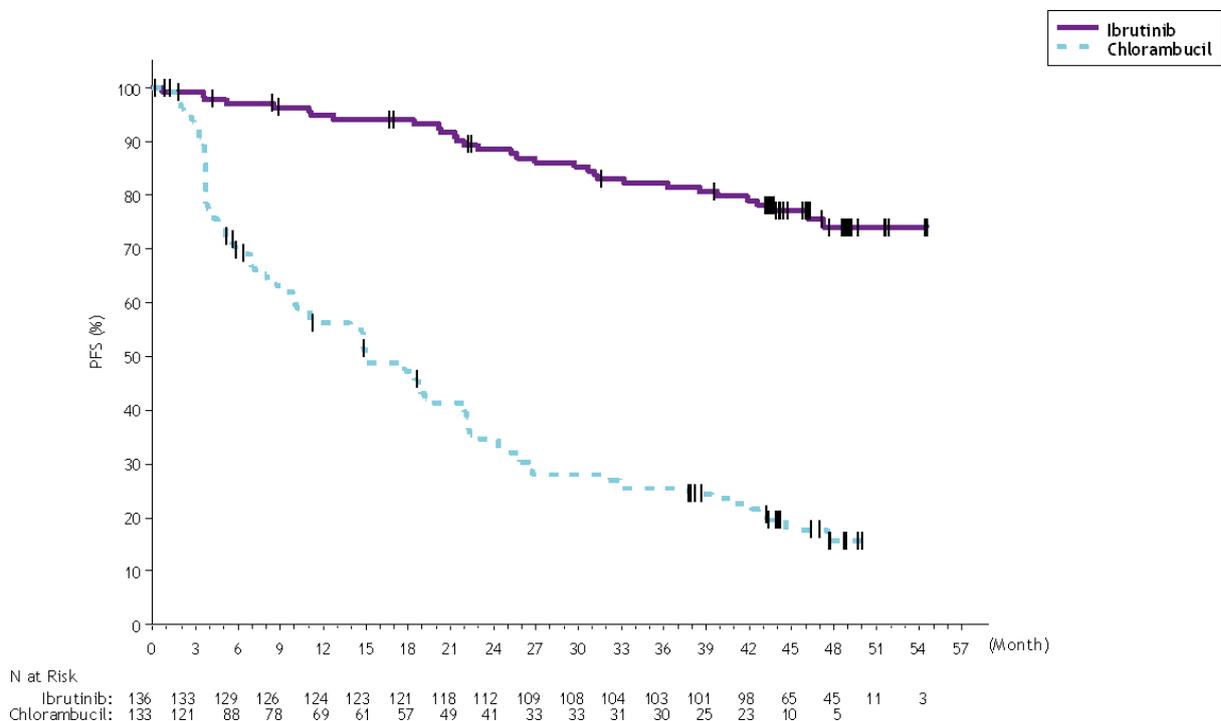
**48 mois suivi**

Avec un médian suivi temps sur étude de 48 mois dans Étude PCYC-1115-CA et c'est extension étudiant, un 86% réduction dans le risque de la mort ou progression par enquêteur évaluation était observé pour les patients du bras IBRUFRA. La SSP médiane évaluée par l'investigateur n'a pas été atteinte au cours de la période IBRUFRA et a duré 15 mois [IC à 95 % (10,22 ; 19,35)] dans le bras chlorambucil ; (HR=0,14 [95 % CI (0,09, 0,21)]). Le 4 ans PSF estimation était 73,9% dans le IBRUFRA bras et 15,5% dans le chlorambucil bras, respectivement. La mise à jour Courbe de Kaplan-Meier pour SPF est montré en chiffres 4. Le TRO évalué par l'investigateur était de 91,2 % dans le groupe IBRUFRA contre 36,8 % dans le groupe chlorambucil.bras. Le taux de

RC selon les critères IWCLL était de 16,2 % dans le bras IBRUFRA contre 3,0 % dans le groupe bras chlorambucil. Au moment du suivi à long terme, un total de 73 sujets (54,9 %) initialement randomisés dans le groupe chlorambucil ont ensuite reçu de l'ibrutinib en traitement croisé. Le Kaplan-Meier point de repère estimation pour Système d'exploitation à 48 mois était 85,5% dans le IBRUFRA bras.

L'effet thérapeutique de l'ibrutinib dans l'étude PCYC-1115-CA était constant chez les patients à haut risque avec del17p/TP53 mutation, del11q, et/ou non muté IGHV.

**Chiffre 4 : Courbe de Kaplan-Meier de SSP (population ITT) dans**



**l'étude PCYC-1115-CA avec 48 Mois Suivi**

*Combinaison thérapie*

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA chez les patients atteints de LLC/SLL non préalablement traitées ont été renforcées. évalué dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et ouverte (PCYC-1130-CA) sur IBRUFRA en association avec l'obinutuzumab versus chlorambucil en association avec l'obinutuzumab. L'étude patients inscrits âgés de 65 ans ou plus ou de <65 ans avec des antécédents médicaux coexistants conditions, une fonction rénale réduite telle que mesurée par une clairance de la créatinine <70 ml/min ou la présence de mutation del17p/TP53. Les patients (n = 229) ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit IBRUFRA 420 mg tous les jours jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité ou chlorambucil à un dose de 0,5 mg/kg sur Jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours pendant 6 cycles. Dans les deux bras, les patients ont reçu 1 000 mg de obinutuzumab sur Jours 1, 8 et 15 de le d'abord faire du vélo, suivi par traitement sur le d'abord jour de 5 cycles ultérieurs (total de 6 cycles, 28 jours chacun). La première dose d'obinutuzumab a été divisée entre jour 1 (100 mg) et jour 2 (900 mg).

L'âge médian était de 71 ans (intervalle de 40 à 87 ans), 64 % étaient des hommes et 96 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 (48 %) ou de 1-2 (52 %). Au départ, 52 % avaient stade clinique avancé (Rai Stage III ou IV), 32 % des patients avaient une maladie volumineuse ( $\geq 5$  cm), 44 % avec 22 % avaient une anémie initiale, 22 % avaient une thrombocytopénie initiale, 28 % avaient une CLCr <60 mL/min, et le Le score médian d'évaluation de la maladie cumulative pour la gériatrie (CIRS-G) était de 4 (plage de 0 à 12). Au départ, 65 % des patients

présentaient une LLC/SLL avec des facteurs de risque élevés (mutation del17p/TP53 [18 %], del11q[15%], ou non muté IGHV [54%]).

La survie sans progression (SSP) a été évaluée par l'IRC selon les critères IWCLL indiquant un taux de 77 % réduction statistiquement significative du risque de décès ou de progression dans le bras IBRUFRA. Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 31 mois, la SSP médiane n'a pas été atteinte au cours de la période IBRUFRA + obinutuzumab bras et était 19 mois dans le chlorambucil+obinutuzumab bras.

Les résultats d'efficacité de l'étude PCYC-1130-CA sont présentés dans le tableau 5 et dans la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP. est montré dans Graphique 5.

**Tableau 5 : Efficacité résultats dans Étude PCYC-1130-CA**

Point de terminaison	IBRUFRA + Obinutuzumab N=113	Chlorambucil+Obinutuzumab N=116
<b>Progression Gratuit Survie<sup>un</sup></b>		
Nombre de événements (%)	24 (21.2)	74 (63,8)
Médian (95 % CI), mois	Pas atteint	19,0 (15.1, 22.1)
HEURE (95 % CI)	0,23 (0,15, 0,37)	
<b>Taux de réponse globale (%)</b>	88,5	73.3
CR <sup>b</sup> -	19,5	7.8
PR <sup>c</sup> -	69,0	65,5

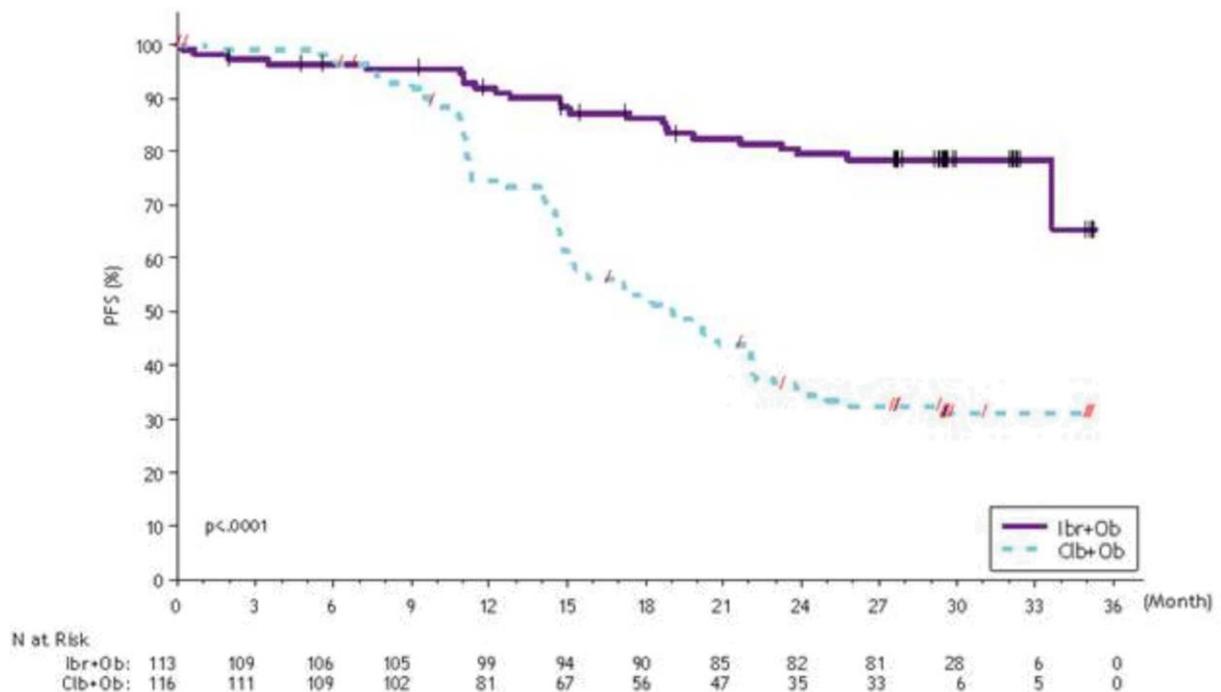
IC=confiance intervalle; HR=danger rapport; CR = terminé réponse; PR=partiel réponse.

<sup>un</sup> IRC évalué.

<sup>b</sup> Inclut 1 patient du bras IBRUFRA + obinutuzumab avec une réponse complète avec réponse incomplète moelle récupération (CRi).

<sup>cPR</sup> =PR+nPR.

**Chiffre 5 : Kaplan-Meier Courbe de PSF (ITT Population) dans Étude PCYC-1130-CA**



L'effet thérapeutique de l'ibrutinib était constant dans la population à haut risque de LLC/SLL (mutation del17p/TP53, del11q ou IGHV non muté), avec un PFS HR de 0,15 [IC à 95 % (0,09, 0,27)], comme le montre le tableau 6. Les estimations du taux de SSP sur 2 ans pour la population à haut risque de LLC/SLL étaient de 78,8 % [IC à 95 % (67,3 ; 86,7)] et 15,5 % [IC à 95 % (8,1 ; 25,2)] dans l'étude IBRUFRA+obinutuzumab et chlorambucil+obinutuzumab bras, respectivement.

Ibrutinib 140 mg

**Tableau 6 : Sous-groupe Analyse de PSF (Étude PCYC-1130-CA)**

	<b>N</b>	<b>Danger Rapport</b>	<b>95% CI</b>
Tous sujets	22 9	0,231	0,145, 0,367
<b>Haut risque (del17p/TP53/del11q/ non muté IGHV)</b>			
Oui	14 8	0,154	0,087, 0,270
Non	81	0,521	0,221, 1.231
<b>Del17p/TP53</b>			
Oui	41	0,109	0,031, 0,380
Non	18 8	0,275	0,166, 0,455
<b>POISSON</b>			
Del17p	32	0,141	0,039, 0,506
Suppr11q	35	0,131	0,030, 0,573
Autres	16 2	0,302	0,176, 0,520
<b>Non muté IGHV</b>			
Oui	12 3	0,150	0,084, 0,269
Non	91	0,300	0,120, 0,749
<b>Age</b>			
<65	46	0,293	0,122, 0,705
≥65	18 3	0,215	0,125, 0,372
<b>Volumineux maladie</b>			
<5cm	15 4	0,289	0,161, 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
<b>Rai scène</b>			
0/I/II	11 0	0,221	0,115, 0,424
III/IV	11 9	0,246	0,127, 0,477
<b>ECOG par FRC</b>			
0	11 0	0,226	0,110, 0,464
1-2	11 9	0,239	0,130, 0,438

Danger rapport basé sur non stratifié analyse

Des réactions liées à la perfusion, de tout grade, ont été observées chez 25 %

des patients traités par IBRUFRA+obinutuzumab et 58 % des patients traités par chlorambucil+obinutuzumab. 3e année ou des réactions graves ou liées à la perfusion ont été observées chez 3 % des patients traités par IBRUFRA + obinutuzumab et 9% de les patients traité avec chlorambucil+obinutuzumab.

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA chez les patients atteints de LLC ou de SLL non préalablement traitées ont été évalué plus en détail dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et ouverte (E1912) sur IBRUFRA chez association avec le rituximab (IR) versus fludarabine standard, cyclophosphamide et rituximab (FCR) chimio-immunothérapie. L'étude a recruté des patients non traités auparavant atteints de LLC ou de SLL et qui étaient 70 ans ou moins. Les patients atteints de del17p ont été exclus de l'étude. Les patients (n = 529) étaient randomisé 2 : 1 pour recevoir soit IR, soit FCR. IBRUFRA a été administré à la dose de 420 mg par jour.jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité. Fludarabine était administré à un dose de 25 mg/m<sup>2</sup>, et le cyclophosphamide a été administré à une dose de 250 mg/m<sup>2</sup>, les 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/m<sup>2</sup> le jour 1 du premier cycle, 325 mg/m<sup>2</sup> le jour 2 du premier faire du vélo, et 500 mg/m<sup>2</sup> sur Jour 1 de 5 subséquent cycles, pour un total de 6 cycles. Chaque faire du vélo était 28 jours.

L'âge médian était de 58 ans (intervalle de 28 à 70 ans), 67 % étaient des hommes et 90 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 ou 1 (98 %) ou 2 (2 %). Au départ, 43 % des patients présentaient un stade Rai III ou IV, et 59 % des patients présentaient une LLC/SLL avec un taux élevé de risque facteurs (TP53

mutation [6%], del11q [22%], ou non muté IGHV [53%]).

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 37 mois, les résultats d'efficacité du E1912 sont présentés dans le tableau 7. Le Kaplan-Meier courbes pour PSF, évalué selon à IWCLL critères, et Système d'exploitation sont montré dans Les figures 6 et 7, respectivement.

**Tableau 7 : Efficacité résultats dans Étude E1912**

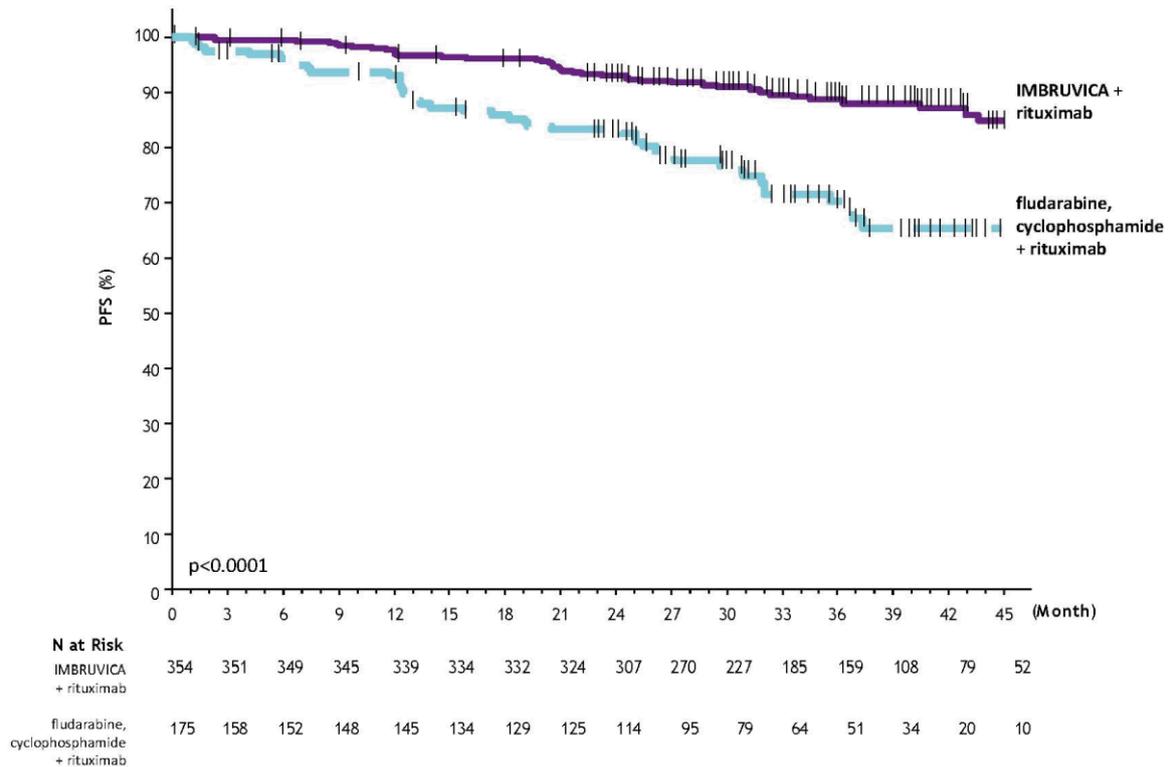
Point de terminaison	Ibrutinib+rituximab(RI) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, et Rituximab (FCR)N=175
<b>Progression Gratuit Survie</b>		
Nombre de événements (%)	41 (12)	44 (25)
Maladie progression	39	38
La mort événements	2	6
Médian (95 % CI), mois	NE (49.4, NE)	NE (47.1, NE)
HEURE (95 % CI)	0,34 (0,22, 0,52)	
Valeur P <sup>a</sup>	<0,0001	
<b>Dans l'ensemble Survie</b>		
Nombre de décès (%)	4 (1)	dix (6)
HEURE (95 % CI)	0,17 (0,05, 0,54)	
Valeur P <sup>a</sup>	0,0007	
<b>Dans l'ensemble Réponse Tarif <sup>b</sup> (%)</b>	96,9	85,7

<sup>a</sup> Valeur P vient de non stratifié log-rank test.

<sup>b</sup> Enquêteur évalué.

HR = rapport de risque ; NE = non évaluable

**Chiffre 6 : Kaplan-Meier Courbe de PSF (ITT Population) dans Étude E1912**



L'effet thérapeutique de l'ibrutinib était constant dans la population à haut risque de LLC/SLL (TP53 mutation, del11q ou IGHV non muté), avec une HR SSP de 0,23 [IC à 95 % (0,13 ; 0,40)],  $p < 0,0001$ , comme indiqué dans le tableau 8. Les estimations du taux de SSP sur 3 ans pour la population à haut risque de LLC/SLL étaient de 90,4 % [95 % CI (85,4, 93.7)] et 60,3% [95 % CI (46.2, 71.8)] dans le IR et RCF bras, respectivement.

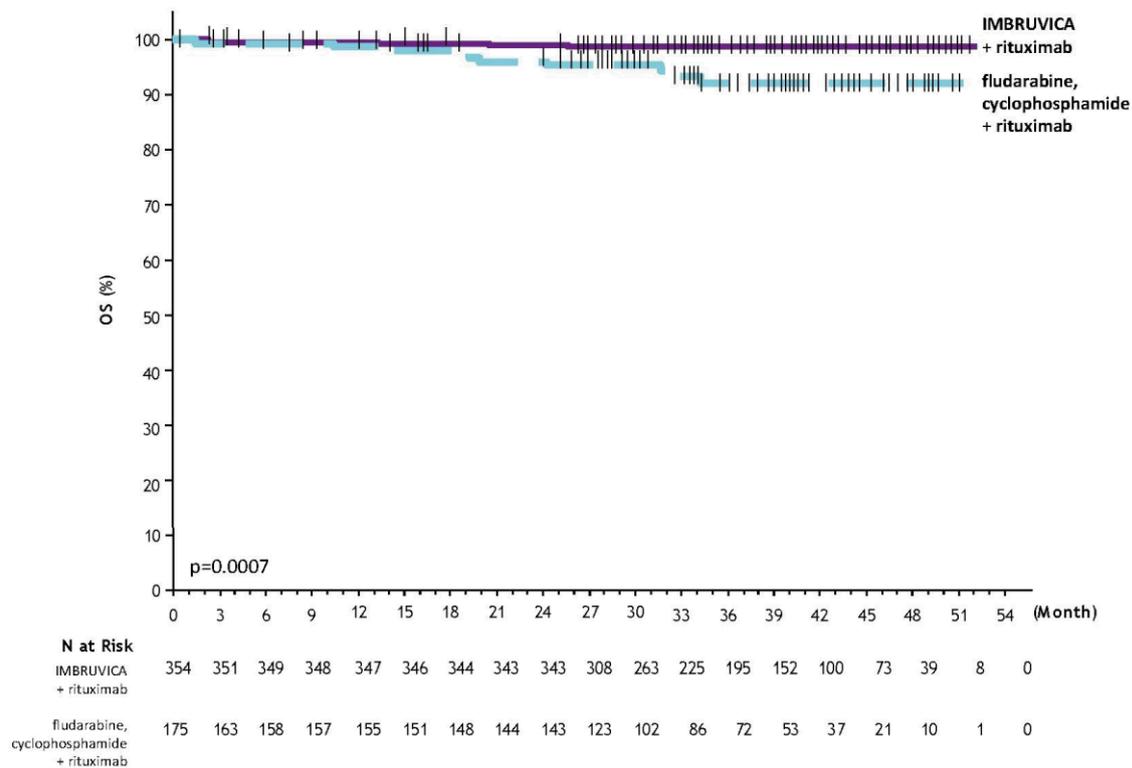
Ibrutinib 140 mg

**Tableau 8: Sous-groupe Analyse de PSF (Étude E1912)**

	<b>N</b>	<b>Danger Rapport</b>	<b>95% CI</b>
Tous sujets	52 9	0,340	0,222, 0,522
<b>Haut risque (TP53/del11q/non muté IGHV)</b>			
Oui	31 3	0,231	0,132, 0,404
Non	21 6	0,568	0,292, 1.105
<b>del11q</b>			
Ou i	11 7	0,199 0,433	0,088, 0,453
No n	41 0		0,260, 0,722
<b>Non muté IGHV</b>			
Ou i	28 1	0,233 0,741	0,129, 0,421
No n	11 2		0,276, 1.993
<b>Volumineux maladie</b>			
<5 cm	31	0,393	0,217,
≥5 cm	6 19 4	0,257	0,711 0,134, 0,494
<b>Raï scène</b>			
0/I/ II	30 1	0,398 0,281	0,224, 0,708
III/I V	22 8		0,148, 0,534
<b>ECOG</b>			
0	33	0,242	0,138,
1-2	5 19 4	0,551	0,422 0,271, 1.118

Danger rapport basé sur non stratifié analyse

**Chiffre 7 : Kaplan-Meier Courbe de Système d'exploitation (ITT Population) dans Étude E1912**



*Fixé durée combinaison thérapie*

L'innocuité et l'efficacité du traitement de durée fixe par IBRUFRA en association avec le vénétoclax versus chlorambucil en association avec l'obinutuzumab chez les patients atteints de LLC non préalablement traitée ont été évalués dans une étude randomisée et ouverte de phase 3 (CLL3011). L'étude a recruté des patients atteints de LLC non traitée antérieurement et âgés de 65 ans ou plus, et les patients adultes de moins de 65 ans présentant un Score CIRS >6 ou CrCL ≥30 à <70 mL/min. Les patients présentant des mutations del 17p ou TP53 connues ont été exclu. Les patients (n = 211) étaient randomisé 1:1 à recevoir soit IBRUFRA dans combinaison avec

vénétoclax ou chlorambucil en association avec l'obinutuzumab. Patients du groupe IBRUFRA plus Le bras vénétoclax a reçu IBRUFRA en monothérapie pendant 3 cycles suivis par IBRUFRA en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (y compris un calendrier de titration de dose sur 5 semaines). Chaque cycle était 28 jours. IBRUFRA a été administré à la dose de 420 mg par jour. Le vénétoclax a été administré quotidiennement, en commençant par 20 mg pendant 1 semaine, suivi d'une semaine à chaque dose de 50 mg, 100 mg et 200 mg, puis la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Patients randomisés pour recevoir le chlorambucil plus obinutuzumab bras reçu traitement pour 6 cycles. Obinutuzumab était administré à un dose de 1 000 mg les jours 1, 8 et 15 dans Faire du vélo 1. Dans Cycles 2 à 6, 1 000 mg l'obinutuzumab était donné sur Jour 1. Le chlorambucil a été administré à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel les jours 1 et 15 du Cycles 1 à 6. Patients avec progression confirmée selon les critères IWCLL après la fin de l'un ou l'autre des programmes fixes durée régime pourrait être traité avec agent unique IBRUFRA.

L'âge médian était de 71 ans (intervalle de 47 à 93 ans), 58 % étaient des hommes et 96 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 (35 %), 1 (53 %) ou 2 (12 %). Au départ, 18 % de les patients présenté avec LLC avec del 11q et 52% avec non muté IGHV.

Lors de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale, 25 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Après Après 3 cycles de traitement d'introduction par IBRUFRA en monothérapie, 2 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Haut la charge tumorale a été définie

comme tout ganglion lymphatique  $\geq 10$  cm ; ou tout ganglion lymphatique  $\geq 5$  cm et absolu lymphocyte compter  $\geq 25 \times 10^9 /L$ .

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 28 mois, les résultats d'efficacité de l'étude CLL3011 évalués par un IRC selon les critères IWCLL sont présentés dans le tableau 9, la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans Chiffre 8, et les taux de minimal résiduel maladie (MRD) négativité sont montrés dans Tableau dix.

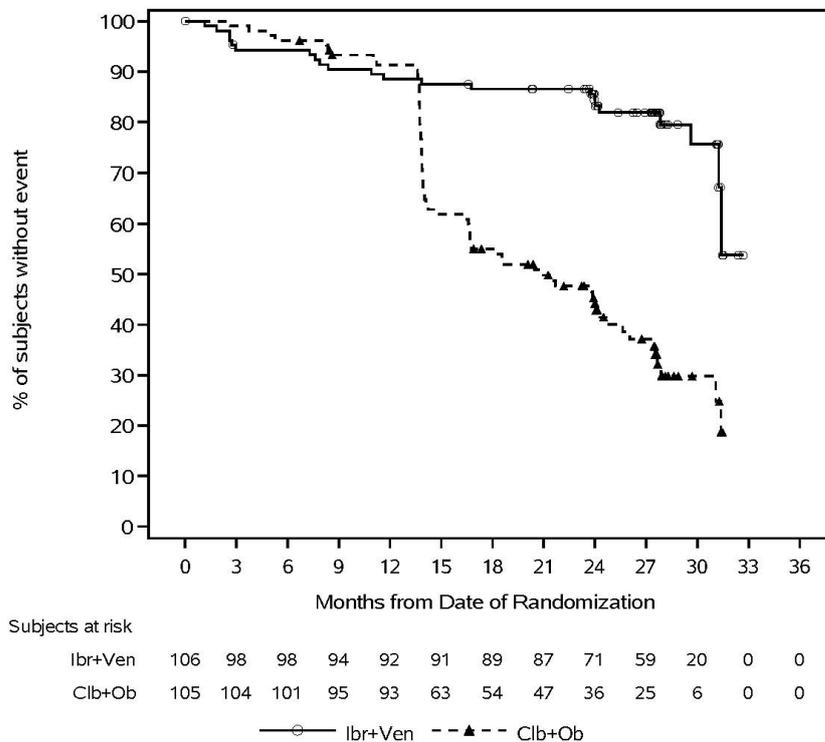
**Tableau 9 : Efficacité Résultats dans Étude CL3011**

<b>Point de terminaison <sup>un</sup></b>	<b>IBRUFRA + Vénétoclax N=106</b>	<b>Chlorambucil + Obinutuzumab N=105</b>
<b>Progression Gratuit Survie</b>		
Nombre de événements (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Médian (95 % CI), mois	NE (31.2, NE)	21,0 (16.6, 24.7)
HEURE (95 % CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
Valeur P <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Taux de réponse complète (%) <sup>c</sup></b>	38,7	11.4
IC à 95 %	(29.4, 48,0)	(5.3, 17.5)
Valeur P <sup>d</sup>	<0,0001	
<b>Dans l'ensemble Réponse Taux (%) <sup>e</sup></b>	86,8	84,8
IC à 95 %	(80,3, 93.2)	(77,9, 91.6)

- a Basé sur l'évaluation IRC
- b Valeur P est depuis stratifié log-rank test
- c Inclut 3 patients du bras IBRUFRA + vénétoclax avec une réponse complète avec récupération médullaire incomplète(CRi)
- d Valeur P est depuis Cochran-Mantel-Haenszel chi carré test
- e Réponse globale = CR+CRi+nPR+PR

CR = réponse complète ; CRi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ;  
 HR = rapport de risque ; NE = pasévaluable; nPR = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle

**Chiffre 8 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression (population ITT) chez les patients atteints LLC dans Étude CL3011**



L'effet thérapeutique d'IBRUFRA plus vénétoclax était constant dans l'ensemble des LLC à haut risque population (TP53 mutation, del 11q, ou

non muté IGHV), avec un PSF HEURE de 0,23 [95 % CI (0,13, 0,41)].

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

**Tableau 10 : minimale Résiduel Maladie Négativité Les taux dans Étude CL3011**

	NGS Analyser un		Couler cytométrie <sup>b</sup>	
	IBRUFRA + Vénétoclax N=106	Chlorambuc il + Obinutuzum ab N=105	IBRUFRA + Vénétoclax N=106	Chlorambuc il + Obinutuzum ab N=105
<b>MRD Négativité Taux</b>				
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 P	<0,0001			
Périphérique Sang, 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)
<b>Négativité MRD Taux à Trois mois après Achèvement de Traitement</b>				
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)
Périphérique Sang, 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 P proviennent du test du Chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel. Valeur P pour le taux de négativité MRD dans la moelle osseuse par NGS était le primaire MRD analyse.

<sup>a</sup> Basé sur seuil de 10<sup>-4</sup> - en utilisant un séquençage de nouvelle génération essai (clonoSEQ)

<sup>b</sup> La MRD a été évaluée par cytométrie en flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse par laboratoire central. La définition de négatif statut était <1 LLC cellule pour 10 000 leucocytes (<1×10<sup>4</sup>).

CI = Intervalle de confiance; NGS = La prochaine génération séquençage

Douze mois après la fin du traitement, les taux de négativité des MRD dans le sang périphérique étaient 49,1 % (52/106) par test NGS et 54,7 % (58/106) par cytométrie en flux chez les patients traités par IBRUFRA plus vénétoclax et, au moment correspondant, était de 12,4 % (13/105) par NGS essai et 16,2% (17/105) par couler cytométrie dans les patients traité avec chlorambucil plus

obinutuzumab.

Un SLT a été signalé chez 6 patients traités par chlorambucil plus obinutuzumab et aucun SLT n'a été signalé dans IBRUFRA dans combinaison avec vénétoclax.

L'innocuité et l'efficacité du traitement de durée fixe par IBRUFRA en association avec le vénétoclax dans les patients avec précédemment non traité LLC étaient plus loin évalué dans un cohorte de la phase 2, étude multicentrique à 2 cohortes (PCYC-1142-CA). L'étude a recruté des patients n'ayant jamais été traités avec LLC âgés de 70 ans ou moins. L'étude a recruté 323 patients, parmi lesquels 159 patients étaient inscrits à un traitement de durée fixe comprenant 3 cycles d'IBRUFRA en monothérapie suivis de IBRUFRA en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles (y compris une titration de dose de 5 semaines) calendrier). Chaque faire du vélo était 28 jours. IBRUFRA était administré à un dose de 420 mg tous les jours. Le vénétoclax a été administré quotidiennement, en commençant par 20 mg pendant 1 semaine, suivi d'une semaine à chaque dose. niveau de 50 mg, 100 mg et 200 mg, puis la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Patients avec une progression confirmée selon les critères IWCLL après la fin du régime à durée fixe pourrait être reculé avec agent unique IBRUFRA.

L'âge médian était de 60 ans (intervalle de 33 à 71 ans), 67 % étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 (69 %) ou 1 (31 %). Au départ, 13 % des patients avaient del 17p, 18 % avec del 11q, 17 % avec une mutation del 17p/TP53, 56 % avec un IGHV non muté et 19% avec caryotype complexe.

Lors de l'évaluation initiale du risque de syndrome de lyse tumorale, 21 % des patients avait haut tumeur fardeau.

Après 3 cycles de traitement d'introduction par IBRUFRA en monothérapie, 1 % des patients présentaient une charge tumorale élevée. Une charge tumorale élevée a été définie comme tout ganglion lymphatique  $\geq 10$  cm ou tout ganglion lymphatique  $\geq 5$  cm et un lymphocyte compter  $\geq 25 \times 10^9 /L$ .

Avec une durée médiane de suivi de l'étude de 28 mois, les résultats d'efficacité du PCYC-1142-CA ont été évalués par un IRC selon les critères IWCLL sont présentés dans le tableau 11, et les taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négativité sont montrés dans Tableau 12. Tableau 11 : Efficacité Résultats dans Étude PCYC 1142-CA (Fixé Durée Cohorte)

Point de terminaison <sup>un</sup>	IBRUFRA + Vénétoclax	
	Sans Del 17p (N=136)	Tous (N=159)
<b>Dans l'ensemble Réponse Taux, n (%) <sup>b</sup></b>	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
<b>Complet Réponse Taux, n (%) <sup>c</sup></b>	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)

Durée médiane de la RC, mois (plage) <sup>d</sup>	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)
---	-------------------	-------------------

<sup>a</sup> Basé sur l'évaluation IRC

<sup>b</sup> Dans l'ensemble réponse = CR + CRi + Radio Nationale Publique + RP

<sup>c</sup> Comprend 3 patients avec un réponse complète avec incomplet récupération de la moelle (CRi)

<sup>d</sup> UN signe '+' indique un observation censurée

CR = réponse complète ; CRi = réponse complète avec récupération médullaire incomplète ; nPR = réponse partielle nodulaire ; RP = réponse partielle ; NE = non évaluable

**Tableau 12 : Taux minimaux de négativité de la maladie résiduelle dans l'étude PCYC 1142-CA (fixeDurée Cohorte)**

Point de terminaison	IBRUFRA + Vénétoclax	
	Sans Del 17p (N=136)	Tous (N=159)
<b>MRD Négativité Taux</b>		
Os moelle, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
IC à 95 %	(53,6, 69.9)	(52.1, 67.4)
Périphérique Sang, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
IC à 95 %	(69,3,	(70,2,

	83.6)	83.3)
<b>Négativité MRD Taux à Trois mois après Achèvement de Traitement</b>		
Os moelle, n (%)	74 (54.4)	83 (52.2)
IC à 95 %	(46,0, 62.8)	(44,4, 60,0)
Périphérique Sang, n (%)	78 (57.4)	90 (56,6)
IC à 95 %	(49,0, 65.7)	(48,9, 64.3)

La MRD a été évaluée par cytométrie en flux du sang périphérique ou de la moelle osseuse par laboratoire central. La définition de négatif le statut était  $<1$  LLC cellule par 10 000 leucocytes ( $<1 \times 10^{-4}$ ).

IC = intervalle de confiance

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

Non TLS était signalé dans les patients traité avec IBRUFRA dans combinaison avec vénétoclax.

*Patients atteints de LLC ayant reçu au moins*

*un traitement antérieur Célibataire agent*

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA chez les patients atteints de LLC ont été démontrées dans une étude non contrôlée. étude et une étude randomisée et contrôlée. L'étude multicentrique ouverte (PCYC-1102-CA) inclus 51 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire, qui ont reçu 420 mg une fois par jour. IBRUFRA était administré jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité. Le médian âge était 68 années

(plage : 37 à 82 ans), le délai médian écoulé depuis le diagnostic était de 80 mois et le nombre médian de cas antérieurs. traitements était de 4 (intervalle : 1 à 12 traitements), dont 92,2 % avec un analogue nucléosidique antérieur, 98,0 % avec du rituximab antérieur, 86,3 % avec un alkylateur antérieur, 39,2 % avec de la bendamustine et 19,6 % avec avant l'ofatumumab. Au départ, 39,2 % des patients avaient un stade Rai IV, 45,1 % avaient une maladie volumineuse ( $\geq 5$  cm), 35,3% avait suppression 17p et 31,4% avait la suppression 11q.

L'ORR a été évalué selon les critères IWCLL 2008 par les enquêteurs et l'IRC. À une médiane Après un suivi d'une durée de 16,4 mois, l'ORR par IRC pour les 51 patients en rechute ou réfractaires était 64,7 % (IC à 95 % : 50,1 % ; 77,6 %), tous les PR. L'ORR incluant RP avec lymphocytose était de 70,6 %. Le délai médian de réponse était de 1,9 mois. Le DOR variait de 3,9 à 24,2+ mois. La médiane DOR était pas atteint.

UN randomisé, multicentrique, étiquette ouverte phase 3 étude de IBRUFRA contre ofatumumab (PCYC-1112-CA) a été menée chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Les patients (n = 391) étaient randomisés selon un rapport 1:1

pour recevoir IBRUFRA 420 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou inacceptable toxicité, ou ofatumumab jusqu'à 12 doses (300/2 000 mg). Cinquante-sept patients randomisés pour ofatumumab franchi sur suivant progression à recevoir IBRUFRA. Le médian âge était 67 ans (intervalle : 30 à 88 ans), 68 % étaient des hommes et 90 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient une ligne de base Statut de performance ECOG de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 91 mois et le délai médian le nombre de traitements antérieurs était de 2 (plage : 1 à 13 traitements). Au départ, 58 % des patients avaient au moins une tumeur ≥5 cm. Trente-deux pour cent des patients présentaient une délétion 17p (avec 50 % des patients ayant une délétion 17p). effacement 17p/TP53 mutation), 24% avait 11q effacement, et 47% de les patients avait non muté IGHV.

La survie sans progression (SSP), évaluée par un IRC selon les critères IWCLL, a indiqué un taux de survie de 78 % réduction statistiquement significative du risque de décès ou de progression pour les patients de l'IBRUFRA bras.

L'analyse de la SG a démontré une réduction statistiquement significative de 57 % du risque de décès pour les patients dans le IBRUFRA bras. Efficacité résultats pour Étude PCYC-1112-CA sont montré dans Tableau 13.

**Tableau 13 : Efficacité résultats dans les patients avec LLC (Étude PCYC-1112-CA)**

Point de terminaison	IBRUFRA N=195	Ofatumum ab N=196
Médian PSF	Pas atteint	8.1 mois
	FC=0,215 [95 % CI : 0,146 ; 0,317]	
Système d'exploitation <sup>un</sup>	FC=0,434 [95 % CI : 0,238 ; 0,789] <sup>b</sup> FC=0,387 [95 % CI : 0,216 ; 0,695] <sup>c</sup>	
ORR <sup>d,e</sup> (%)	42,6	4. 1

ORR incluant PR avec lymphocytose <sup>d</sup> (%)	62,6	4. 1
--	------	---------

HR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; ORR=taux de réponse global ; SG = survie globale ; PFS=sans progression survie; PR=réponse partielle

<sup>a</sup> Médian Système d'exploitation pas atteint pour les deux bras. p<0,005 pour Système d'exploitation.

<sup>b</sup> Les patients randomisé à ofatumumab étaient censuré quand départ IBRUFRA si en vigueur.

<sup>c</sup> Analyse de sensibilité dans laquelle les patients croisés du bras ofatumumab n'ont pas été censurés à la date de la première dose de IBRUFRA.

<sup>d</sup> Par IRC. Répéter CT analyses requis à confirmer réponse.

<sup>e</sup> Tous les PR atteints ; p

<0,0001 pour l'ORR. Médian suivi

temps sur étude=9 mois

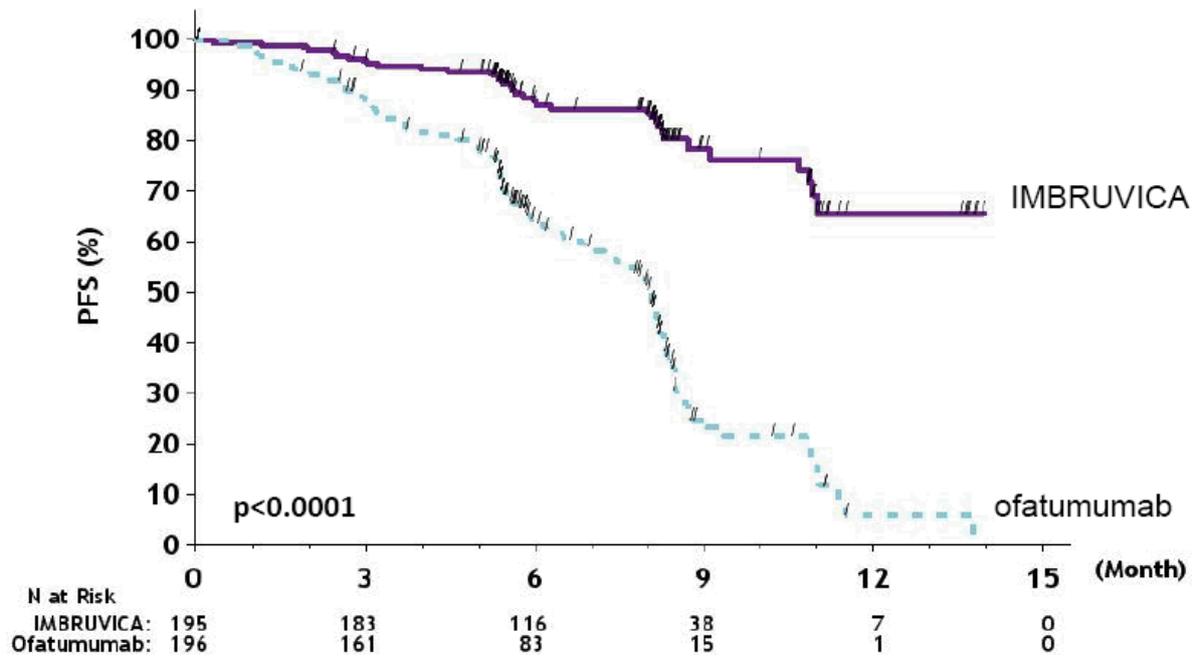
L'efficacité était similaire dans tous les sous-groupes examinés, y compris chez les patients avec et sans effacement 17h, un pré-spécifié stratification facteur (Tableau 14).

<b>Tableau 14 : Sous-groupe analyse de PSF (Etude PCYC-1112-CA)</b>			
	<b>N</b>	<b>Danger Rapport</b>	<b>95% CI</b>
Tous sujets	39 1	0,210	(0,143 ; 0,308)
<b>Suppr17P</b>			
Oui	12 7	0,247	(0,136 ; 0,450)
Non	26 4	0,194	(0,117 ; 0,323)
<b>Réfractaire maladie à purine analogique</b>			
Oui	17 5	0,178	(0,100 ; 0,320)
Non	21 6	0,242	(0,145 ; 0,404)
<b>Age</b>			
<65	15 2	0,166	(0,088 ; 0,315)
≥65	23 9	0,243	(0,149 ; 0,395)
<b>Nombre de avant lignes</b>			
<3	19 8	0,189	(0,100 ; 0,358)
≥3	19 3	0,212	(0,130 ; 0,344)
<b>Volumineux maladie</b>			

<5cm	16 3	0,237	(0,127 ; 0,442)
≥5 cm	22 5	0,191	(0,117 ; 0,311)
Danger rapport basé sur non stratifié analyse			

Le Kaplan-Meier courbe pour PSF est montré dans Chiffre 9.

**Chiffre 9 : Kaplan-Meier Courbe de PSF (ITT Population) dans Étude PCYC-1112-CA**



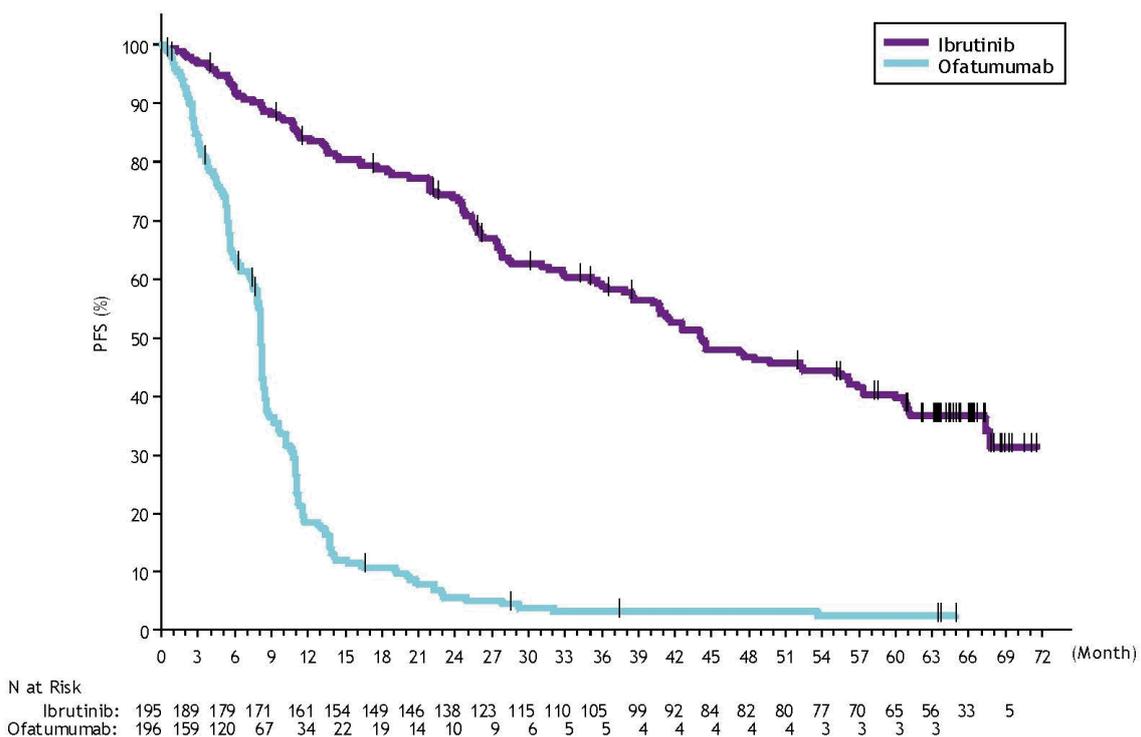
*Final Analyse à 65 mois suivi*

Avec une durée médiane de suivi de 65 mois dans l'étude PCYC-1112-CA, une réduction de 85 % le risque de décès ou de progression selon l'évaluation de l'investigateur a été observé chez les patients du groupe IBRUFRA bras. Le médian évalué par l'enquêteur PSF selon à IWCLL critères était 44,1 mois [IC à 95 % (38,47 ; 56,18)] dans le bras IBRUFRA et 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)]. Le Kaplan-Meier mis à jour La courbe de SSP est présentée dans la Figure 10. L'ORR évalué par l'investigateur dans le bras IBRUFRA était 87,7% contre 22,4% dans le ofatumumab bras. À le temps de final analyse, 133 (67,9%) de le 196 sujets initialement randomisés dans le bras de traitement ofatumumab sont passés à l'ibrutinib traitement. La SSP2 médiane évaluée par l'investigateur (temps écoulé entre la randomisation et l'événement de SSP après le premier traitement antinéoplasique ultérieur) selon les critères IWCLL était de 65,4 mois [IC à 95 % (51,61, nonestimable)] dans le IBRUFRA bras et 38,5 mois [95 % CI (19.98, 47.24)] dans le ofatumumab bras, respectivement ; HR=0,54 [IC à 95 % (0,41, 0,71)]. La SG médiane était de 67,7 mois [IC à 95 % (61,0, pas estimable)] dans le IBRUFRA bras.

L'effet thérapeutique de l'ibrutinib dans l'étude PCYC-1112-CA était constant chez les patients à haut risque avec effacement 17p/TP53 mutation, effacement 11q, et/ou non muté IGHV.

**Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (population ITT) dans l'étude PCYC-1112-CA en version finale Analyse avec 65 Mois Suivi**



*Combinaison thérapie*

L'innocuité et l'efficacité d'IBRUFRA chez les patients préalablement traités pour une LLC ont été évaluées plus en détail dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et en double aveugle portant sur IBRUFRA en association avec BR versus placebo + BR (étude CLL3001). Les patients (n = 578) ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit IBRUFRA 420 mg par jour ou placebo en association avec BR jusqu'à progression de la maladie, ou toxicité inacceptable. Tous les patients ont reçu du BR pendant un maximum de six cycles de 28 jours. Bendamustine était dosé à 70 mg/ m<sup>2</sup> infusé IV sur 30 minutes sur Faire du vélo 1, Jours 2 et 3, et sur Cycles 2-6, Jours 1 et 2 pour un maximum de 6 cycles. Le rituximab a été administré à la

dose de 375 mg/m<sup>2</sup> lors du premier cycle, Jour 1 et 500 mg/m<sup>2</sup> Cycles 2 à 6, Jour 1. Quatre-vingt-dix patients randomisés pour recevoir un placebo + BR croisés pour recevoir IBRUFRA suite à une progression confirmée par l'IRC. L'âge médian était de 64 ans (intervalle : 31 à 86 ans), 66 % étaient des hommes et 91 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un ECOG de base performance statut de 0 ou 1. Le médian temps depuis diagnostic était 6 années et le médian nombre de traitements avant était 2 (gamme, 1 à 11 traitements). À ligne de base, 56% de les patients avait à moins un tumeur ≥5 cm, 26% avait del11q.

La survie sans progression (SSP) a été évaluée par IRC selon les critères IWCLL. Résultats d'efficacité pour Étude CL3001 sont montré dans Tableau 15.

**Tableau 15 : Efficacité Résultats dans les patients avec LLC (Étude CLL3001)**

Point de terminaison	IBRUFRA+BR N=289	Placebo+ BR N=289
<b>PSF<sup>a</sup></b>		
Médian (95 % CI), mois	Pas atteint	13.3 (11.3, 13.9)
	FC=0,203 [95 % CI : 0,150, 0,276]	
ORR <sup>b</sup> - %	82,7	67,8
Système d'exploitation <sup>c</sup>	HR=0,628 [95 % CI : 0,385, 1,024]	

IC = intervalle de confiance ; HR = risque relatif ; ORR=taux de réponse global ; SG = survie globale ; PFS=sans progressionsurvie

<sup>a</sup> IRC évalué.

<sup>b</sup> IRC évalué, ORR (réponse complète, réponse complète avec récupération médullaire incomplète, nodulaire partiel réponse, réponse partielle).

<sup>c</sup> Médian Système d'exploitation pas atteint pour les deux bras.

**MW**

*Célibataire agent*

La sécurité et l'efficacité d'IBRUFRA dans la MW (lymphome lymphoplasmocytaire excréteur d'IgM) ont été évalué dans un essai ouvert,

multicentrique et à un seul bras portant sur 63 patients précédemment traités. La médiane l'âge était de 63 ans (plage : 44 à 86 ans), 76 % étaient des hommes et 95 % étaient de race blanche. Tous les patients avaient un état de performance ECOG de base de 0 ou 1. Le délai médian depuis le diagnostic était de 74 mois, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (plage : 1 à 11 traitements). Au départ, le sérum médian IgM valeur était 3.5 g/dL, et 60% de les patients étaient anémique (hémoglobine  $\leq 11$  g/dL ou 6.8 mmol/L).

IBRUFRA a été administré par voie orale à raison de 420 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à ce que la maladie soit inacceptable toxicité. Le critère d'évaluation principal de cette étude était l'évaluation du TRO par l'investigateur. L'ORR et le DOR ont été évalués en utilisant les critères adoptés lors du Troisième Atelier International de la MW. Réponses à IBRUFRA sont montrés dans Tableau 16.

**Tableau 16 : ORR et DOR dans les patients avec MW**

	<b>Total (N=63)</b>
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94.4)
VGPR (%)	14.3
RP (%)	55,6
M (%)	17.5
Médian DOR mois (gamme)	NR (0,03+, 18,8+)

IC = intervalle de confiance ; DOR=durée de réponse ; NR=non atteint ; MR = réponse mineure ; PR=réponse partielle ; VGPR=très bien partiel réponse; ORR=MR+PR+VGPR  
Médian suivi temps sur étude=14,8 mois

Le médian temps à réponse était 1.0 mois (gamme: 0,7-13,4 mois). Les résultats d'efficacité ont également été évalués par un IRC démontrant un ORR de 83 %, avec un taux VGPR de 11 % et un 51% RP taux.

*Combinaison thérapie*

Le sécurité et efficacité de IBRUFRA dans MW étaient plus loin évalué dans les patients avec

MW naïve de traitement ou précédemment traitée dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique et en double aveugle d'IBRUFRA en association avec le rituximab versus placebo en association avec le rituximab (PCYC-1127-CA). Les patients (n = 150) ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit IBRUFRA 420 mg tous les jours ou placebo dans combinaison avec rituximab jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité.

Le rituximab a été administré chaque semaine à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 semaines consécutives (semaines 1 à 4). suivi par un deuxième cours de hebdomadaire rituximab pour 4 consécutif semaines (semaines 17-20).

L'âge médian était de 69 ans (intervalle de 36 à 89 ans), 66 % étaient des hommes et 79 % étaient de race blanche. Quatre-vingt-treize pour cent des patients avaient un indice de performance ECOG de base de 0 ou 1, et 7 % des patients avaient un indice de performance ECOG de base de 2. Quarante-cinq pour cent des patients étaient naïfs de traitement et 55% de les patients étaient précédemment traité. Le médian temps depuis diagnostic était 52,6 mois (patients naïfs de traitement = 6,5 mois et patients précédemment traités = 94,3 mois). Parmi Chez les patients précédemment traités, le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1 à 6 traitements). Au départ, la valeur médiane des IgM sériques était de 3,2 g/dL (plage : 0,6 à 8,3 g/dL), 63 % des patients étaient anémiques (hémoglobine  $\leq$  11 g/dL ou 6,8 mmol/L) et des mutations MYD88 L265P étaient présentes dans 77 % des cas. de les patients, absent dans 13% de les patients, et 9% de les patients étaient pas évaluable pour mutation statut.

Lors de l'analyse primaire, avec un suivi médian de 26,5 mois, le rapport de risque de SSP évalué par l'IRC était de 0,20 [IC à 95 % (0,11 ; 0,38)]. Rapports de risque de SSP pour les patients naïfs de traitement , préalablement traités Les patients et les patients avec ou sans mutations MYD88 L265P étaient compatibles avec le risque de SSP.rapport pour le ITT population.

Des réactions liées à la perfusion de grade 3 ou 4 ont été observées chez 1 % des patients traités par IBRUFRA+rituximab et 16% de les patients traité avec placebo + rituximab.

Une poussée tumorale sous forme d'augmentation des IgM est survenue chez 8,0 % des sujets de l'étude IBRUFRA+rituximab.bras et 46,7% de sujets dans le placebo+rituximab bras.

#### *Final Analyse à 63 mois suivi*

Avec un suivi global de 63 mois, les résultats d'efficacité tels qu'évalués par un IRC au moment de l'évaluation finale Les analyses du PCYC-1127-CA sont présentées dans le tableau 17 et la courbe de Kaplan-Meier pour la SSP est présentée dans le tableau 17. Figure 11. Risques relatifs de SSP pour les patients naïfs de traitement (0,31 [IC à 95 % (0,14 ; 0,69)]) et précédemment patients traités (0,22 [IC à 95 % (0,11 ; 0,43)]) étaient cohérents avec le risque relatif de SSP pour l'ITT. population.

**Tableau 17 : Efficacité résultats dans Étude PCYC-1127-CA (Final Analyse\*)**

Point de terminaison	IBRUFRA + R N=75	Placebo + R N=75
<b>Progression Gratuit Survie</b> <sup>un, b</sup>		
Nombre de événements (%)	22 (29)	50 (67)
Médian (95 % CI), mois	Pas atteint	20.3 (13,0, 27.6)
HEURE (95 % CI)	0,25 (0,15, 0,42)	
Valeur P	<0,0001	
<b>Temps à suivre traitement</b>		
Médian (95 % CI), mois	Pas atteint	18.1 (11.1, 33.1)
HEURE (95 % CI)	0,1 (0,05, 0,21)	
<b>Meilleur Dans l'ensemble Réponse (%)</b>		
CR	1.3	1.3
VGPR	29.3	4.0
RP	45.3	25.3
M	16,0	13.3
<b>Taux de réponse</b> <sup>globalc</sup> (CR, VGPR, PR,M) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Durée médiane de la réponse globale, mois (gamme)	Pas atteint (2.7, 58,9+)	27.6 (1.9, 55,9+)
<b>Taux de réponse (CR, VGPR, PR)</b> <sup>c, d</sup> (%)		
	57 (76,0)	23 (30,7)
Durée médiane de réponse, mois (gamme)	Pas atteint (1,9+, 58,9+)	Pas atteint (4.6, 49,7+)
<b>Taux d'hémoglobine soutenu Amélioration</b> <sup>c, e</sup> (%)		
	77.3	42,7

IC = intervalle de confiance ; CR = réponse complète ; HR = rapport de risque ; MR = réponse mineure ; PR = réponse partielle ; R. = Rituximab ; VGPR = très bien réponse partielle

\* Temps médian de suivi sur étude = 49,7 mois.

<sup>a</sup> IRC évalué.

<sup>b</sup> Les estimations de SSP sur 4 ans étaient de 70,6 % [IC à 95 % (58,1 ; 80,0)] dans le bras IBRUFRA + R contre 25,3 % [IC à 95 % (15,3 ; 80,0)].36.6] dans le bras placebo + R.

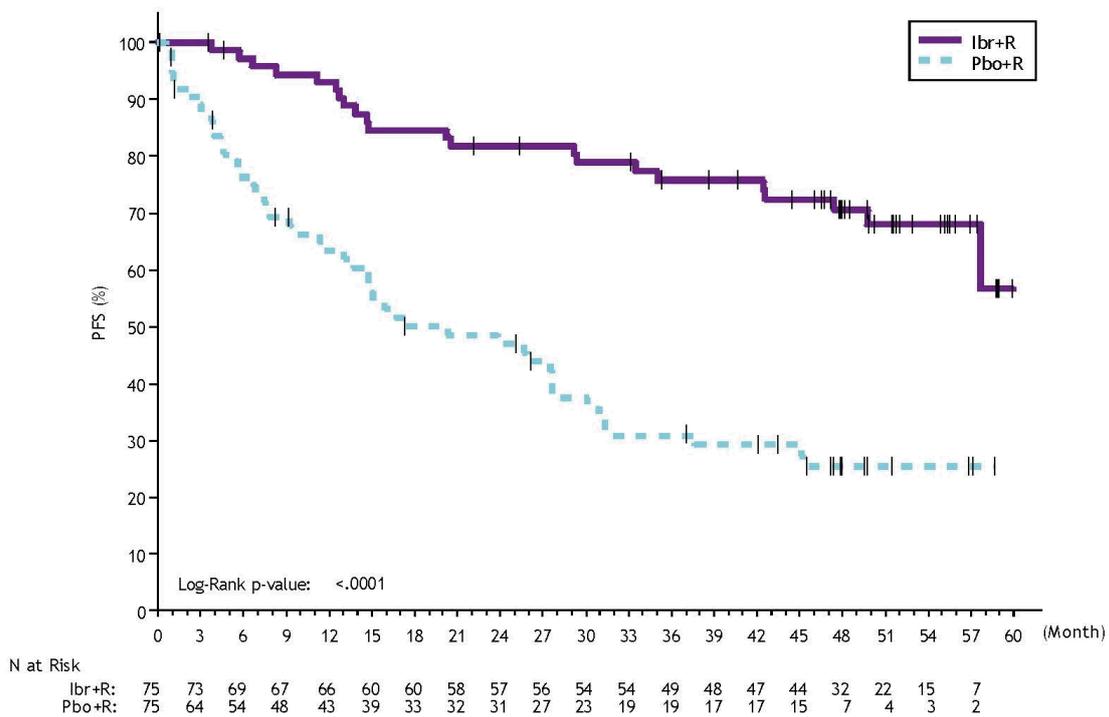
<sup>c</sup> valeur p associé avec réponse taux était <0,0001.

<sup>d</sup> Le taux de réponse était de 76 % contre 41 % chez les patients naïfs de traitement et de 76 % contre 22 % chez les patients précédemment traités pour le IBRUFRA + Bras R vs le

placebo + bras R, respectivement.

- <sup>e</sup> Défini comme une augmentation  $\geq 2$  g/dL par rapport à la valeur de base, quelle que soit la valeur de base, ou une augmentation jusqu'à  $> 11$  g/dL avec un  $\geq 0,5$  g/dL amélioration si ligne de base était  $\leq 11$  g/dL.

**Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (population ITT) dans l'étude PCYC-1127-CA (version finale Analyse)**



L'étude PCYC-1127-CA comportait un bras de monothérapie distinct composé de 31 patients atteints de MW préalablement traités, qui ont échoué à un traitement antérieur contenant du rituximab et ont reçu IBRUFRA en monothérapie. La médiane l'âge était de 67 ans (extrêmes : 47 à 90 ans). Quatre-vingt-un pour cent des patients avaient un ECOG de base indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 19 % avaient un indice de performance ECOG de base de 2. L'indice de performance médian le nombre de traitements antérieurs était de 4 (intervalle de 1 à 7 traitements). Avec un suivi global de 61 mois, le taux de réponse observé dans le groupe de monothérapie de l'étude

PCYC-1127-CA selon l'évaluation IRC était de 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). La durée médiane de réponse était de 33 mois (plage : 2,4 à 60,2+ mois). Le taux de réponse global par IRC observé dans le bras en monothérapie était de 87 % (0 % RC, 29 % VGPR, 48% PR, 10% MR). La durée médiane de la réponse globale était de 39 mois (extrêmes : 2,07 à 60,2+ mois).

### Pédiatrique population

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'IBRUFRA chez les patients pédiatriques et jeunes adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien mature à cellules B récidivant ou réfractaire ont été évalués dans le cadre d'une étude multi-parties en deux parties. centre, étude ouverte de phase 3 (LYM3003) portant sur IBRUFRA en association avec un rituximab, régime ifosfamide, carboplatine, étoposide et dexaméthasone (RICE) ou un rituximab, vincristine, l'ifosfamide, le carboplatine, l'idarubicine, et dexaméthasone (RVICI) régime, comme arrière-plan thérapie.

La première partie de l'étude (21 patients âgés de 3 à 17 ans) a évalué la dose à utiliser dans la deuxième partie (51 patients vieillissant de 3 à 19 ans) (voir section 5.2).

Dans la partie 2, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit IBRUFRA à raison de 440 mg/m<sup>2</sup> par jour (âge moins de 12 ans) ou 329 mg/m<sup>2</sup> (à partir de 12 ans) avec un traitement de fond ou un traitement seul jusqu'à la fin de 3 cycles de traitement, transplantation, progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal de la supériorité de la survie sans événement (EFS) n'a pas été atteint suggérant Non supplémentaire avantage depuis ajouter ibrutinib à

RIZ ou RVICI (voir section 4.2).

## 4.2 Pharmacocinétique propriétés

### Absorption

L'ibrutinib est rapidement absorbé après administration orale avec un  $T_{\max}$  médian de 1 à 2 heures. Absolu biodisponibilité dans à jeun condition (n=8) était 2,9% (90 % IC=2,1 – 3.9) et doublé quand combiné avec un repas. La pharmacocinétique de l'ibrutinib ne diffère pas significativement chez les patients présentant des lymphocytes B différents.tumeurs malignes. Ibrutinib exposition augmente avec doses en haut à 840 mg. Le constant État AUC observé chez les patients à 560 mg est (moyenne  $\pm$  écart type) 953  $\pm$  705 ng h/mL.

Administration d'ibrutinib chez à jeun condition abouti dans environ 60% de exposition (AUC dernière ) comme par rapport à soit 30 minutes avant, 30 minutes après (nourris condition) ou 2 heures après un haut graisse petit-déjeuner.

L'ibrutinib a une solubilité dépendante du pH, avec une solubilité plus faible à un pH plus élevé. Chez des sujets sains à jeun administré une dose unique de 560 mg d'ibrutinib après avoir pris de l'oméprazole à raison de 40 mg une fois par jour pendant 5 jours, par rapport à l'ibrutinib seul, les ratios de moyennes géométriques (IC à 90 %) étaient de 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %), et 38% (26-53%) pour l'ASC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>en dernier</sub>, et C<sub>max</sub>, respectivement.

### Distribution

La liaison réversible de l'ibrutinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* était de 97,3 % sans concentration dépendance comprise entre 50 et 1 000 ng/mL. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vd<sub>ss</sub> /F) était approximativement dix 000L.

### Métabolisme

L'ibrutinib est métabolisé principalement par le CYP3A4 pour produire un métabolite dihydrodiol ayant un effet inhibiteur. activité vers le BTK environ 15 fois inférieure à celle de l'ibrutinib. Implication du CYP2D6 dans le métabolisme de ibrutinib apparaît à être minimal.

Par conséquent, aucune précaution n'est nécessaire chez les patients présentant des génotypes différents du CYP2D6.

### Élimination

Le dégagement apparent (CL/F) est d'environ 1 000 L/h. La demi-vie de l'ibrutinib est de 4 à 13 heures. Après une administration orale unique de [<sup>14</sup>C]-ibrutinib radiomarqué chez des sujets sains, environ 90 % de la radioactivité a été excrétée dans les 168 heures, la majorité (80 %) étant excrétée dans les selles. et <10 % dans l'urine. L'ibrutinib inchangé représentait environ 1 % des radiomarqué excrétion produit dans fèces et aucun dans urine.

### Spécial populations

#### *Agé*

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

#### *Pédiatrique population*

Les données pharmacocinétiques montrent que l'exposition à l'ibrutinib chez les enfants atteints de bêta-B matures en rechute ou réfractaires lymphome non hodgkinien à cellules, âgés de 12 ans et plus recevant une dose quotidienne de 329 mg/m<sup>2</sup> et ceux âgés de 3 ans à moins de 12 ans recevant une dose quotidienne de 440 mg/m<sup>2</sup>, se situaient généralement dans la fourchette de expositions observé dans adulte les patients administré un tous les jours dose

Ibrutinib 140 mg

---

de 560 mg.

### *Genre*

Les données pharmacocinétiques de population indiquent que le sexe n'influence pas de manière significative l'ibrutinib. autorisation depuis le circulation.

### *Course*

Là sont insuffisant données à évaluer le potentiel effet de course sur ibrutinib pharmacocinétique.

### *Corps poids*

Les données pharmacocinétiques de population ont indiqué que le poids corporel (plage : 41-146 kg ; moyenne [ÉT] :83 [19kg]) avait un négligeable effet sur ibrutinib autorisation.

### *Rénal déficience*

L'ibrutinib a une clairance rénale minimale ; l'excrétion urinaire des métabolites est <10 % de la dose. Non des études spécifiques ont été menées à ce jour chez des sujets présentant une insuffisance rénale. Il n'y a pas données dans les patients avec grave rénal déficience ou les patients sur dialyse (voir section 4.2).

### *Hépatique déficience*

L'ibrutinib est métabolisé dans le foie. Un essai sur l'insuffisance hépatique a été réalisé chez des sujets non cancéreux administré une dose unique de 140 mg de médicament à jeun. L'effet de affaibli foie fonction varié substantiellement entre personnes, mais sur moyenne un 2.7-, 8.2-, et Une augmentation de 9,8 fois de l'exposition à l'ibrutinib (ASC<sub>en dernier</sub>) a été observée chez les sujets présentant une légère (n = 6, Child-Pugh classe A),

modérée (n = 10, classe B de Child-Pugh) et sévère (n = 8, classe C de Child-Pugh) déficience, respectivement. La fraction libre de l'ibrutinib augmentait également avec le degré d'altération, avec 3,0, 3,8 et 4,8 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, respectivement, par rapport à 3,3 % dans le plasma provenant de témoins sains appariés au sein de cette étude. L'augmentation correspondante de l'exposition à l'ibrutinib non lié ( $ASC_{\text{non liée, dernière}}$ ) est estimée à 4,1, 9,8 et 13 fois chez les sujets atteints de bénin, modéré, et grave hépatique déficience, respectivement (voir section 4.2).

#### *Co-administration avec transport substrats/inhibiteurs*

*in vitro* ont indiqué que l'ibrutinib n'est pas un substrat de la P-gp, ni d'autres transporteurs majeurs, à l'exception 2OCT. Le métabolite dihydrodiol et d'autres métabolites sont des substrats de la P-gp. L'ibrutinib est un traitement *in vitro* inhibiteur de P-gp et BCRP (voir paragraphe 4.5).

### **4.3 Préclinique sécurité données**

Les effets indésirables suivants ont été observés dans des études d'une durée de 13 semaines chez le rat et le chien. Ibrutinib s'est avéré induire des effets gastro-intestinaux (fèces molles/diarrhée et/ou inflammation) et lymphoïdes déplétion chez les rats et les chiens avec une dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 30 mg/kg/jour dans les deux espèces. Basé sur signifier exposition (ASC) à la 560 mg/jour clinique dose, AUC ratios étaient 2,6 et 21 à la NOAEL chez les rats mâles et femelles, et 0,4 et 1,8 à la NOAEL chez les rats mâles et femelles chiens, respectivement. Les marges de la dose minimale avec effet observé (DMEO) (60 mg/kg/jour) chez le chien sont 3,6

fois (mâles) et 2,3 fois (femelles). Chez le rat, atrophie modérée des cellules acineuses pancréatiques (considérée indésirable) a été observé à des doses  $\geq$  100 mg/kg chez des rats mâles (marge d'exposition de l'ASC de 2,6 fois) et non observé chez les femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (marge d'exposition de l'ASC de 21,3 fois). Doucement une diminution des os trabéculaires et corticaux a été observée chez les rats femelles ayant reçu  $\geq$  100 mg/kg/jour (ASC marge d'exposition de 20,3 fois). Tous les résultats gastro-intestinaux, lymphoïdes et osseux se sont rétablis après périodes de récupération de 6 à 13 semaines. Les résultats pancréatiques se sont partiellement rétablis lors d'une inversion comparable périodes.

Juvenile toxicité études avoir pas a été menée.

#### *Cancérogénicité/génotoxicité*

L'ibrutinib n'était pas cancérogène dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2) à des doses orales allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour avec une marge d'exposition d'environ 23 (mâles) à 37 (femelles) fois la humain AUC de ibrutinib à un dose de 560 mg tous les jours.

Ibrutinib a Non génotoxique propriétés quand testé dans des bactéries, mammifère cellules ou dans souris.

#### *Reproducteur toxicité*

Chez la rate gravide, l'ibrutinib à la dose de 80 mg/kg/jour a été associé à une augmentation post-implantation perte de poids et augmentation des malformations viscérales (cœur et gros vaisseaux) et des variations squelettiques avec un exposition marge 14 fois le AUC trouvé dans les patients à un tous les jours dose de 560 mg. À dose de  $\geq$  40 mg/kg/jour, l'ibrutinib a été associé à une diminution du poids fœtal

(rapport ASC  $\geq$  5,6 selon par rapport à la dose quotidienne de 560 mg chez les patients). Par conséquent, la NOAEL fœtale était de 10 mg/kg/jour. (environ 1.3 fois le AUC de ibrutinib à un dose de 560 mg tous les jours) (voir section 4.6).

Chez la lapine gravide, l'ibrutinib à une dose de 15 mg/kg/jour ou plus a été associé à des troubles squelettiques. malformations (fusion des sternèbres) et l'ibrutinib à la dose de 45 mg/kg/jour a été associé à augmentation des pertes post-implantation. L'ibrutinib a provoqué des malformations chez le lapin à la dose de 15 mg/kg/jour (environ 2,0 fois l'exposition (ASC) chez les patients atteints de MCL ayant reçu 560 mg d'ibrutinib par jour et 2,8 fois l'exposition chez les patients atteints de LLC ou de MW recevant une dose d'ibrutinib de 420 mg par jour. jour). Par conséquent, la DSENO fœtale était de 5 mg/kg/jour (environ 0,7 fois l'ASC de ibrutinib à un dose de 560 mg tous les jours) (voir section 4.6).

#### *La fertilité*

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

## **5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS**

### **5.1 Liste de excipients**

#### Contenu des capsules

Croscarmellose

Ibrutinib 140 mg

---

sodique Stéarate de  
magnésium La  
cellulose  
microcristalline  
Sodium laurier sulfate  
(E487)

Enveloppe  
de la  
capsule

Gélatine  
Titane dioxyde (E171)

Encre à  
imprimer

Gomme  
laque  
Oxyde de fer noir  
(E172) Propylène  
glycol (E1520)

## **5.2 Incompatibilités**

Pas en vigueur.

### 5.3 Étagère vie

3 années.

### 5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicinal produit fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

### 5.5 Nature et Contenu de récipient

PEHD bouteilles avec un Résistant aux enfants polypropylène fermeture.

Chaque carton contient un flacon de 90 ou 120

gélules. Pas tous paquet tailles peut être

commercialisé.

### 5.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.