

La Commission européenne approuve IMBRUVICA™ pour le traitement de deux types de cancer du sang

BEERSE, Belgique, October, 2014 /PRNewswire/ --

Premier inhibiteur de la tyrosine-kinase de Burton de sa catégorie pour le traitement des maladies orphelines complexes que sont la LLC et le LCM

Janssen-Cilag International NV (Janssen) a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne a approuvé les capsules d'IMBRUVICA™ (ibrutinib), premier inhibiteur de la tyrosine-kinase (BTK) de Bruton de sa catégorie, administrées une fois par jour par voie orale. Cette nouvelle approche de traitement des cancers du sang fonctionne à l'aide d'un BTK bloquant, protéine qui aide certaines cellules cancéreuses à vivre et se développer.^[1] IMBRUVICA est indiqué en tant que traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire, ou des patients adultes présentant une leucémie lymphocytaire chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en tant que traitement de première intention en cas de délétion 17p ou mutation TP53 chez les patients inadaptés à la chimio-immunothérapie.^[2]

<start_newscom>

(Logo: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20140324/NY88746LOGO>)

<end_newscom>

Pour consulter la version multimédia de ce communiqué de presse, veuillez cliquer sur le lien suivant :

<http://www.multivu.com/players/English/72762540-janssen-ec-approval-imbruvica-mcl-cll>

IMBRUVICA est co-développé par Cilag GmbH International (membre du groupe Janssen Pharmaceutical Companies) et Pharmacyclics Switzerland GmbH. Pour la zone économique européenne, c'est Janssen qui est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. La filiale de Janssen commercialisera IMBRUVICA dans la région EMOA (Europe, Moyen-Orient et Afrique) ainsi que dans le reste du monde, à l'exception des États-Unis où les deux sociétés le commercialiseront conjointement.

La décision de la Commission européenne fait suite à une opinion positive recommandant l'utilisation d'IMBRUVICA de la part du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) datant du 24 juillet 2014.^[2] Cette approbation permet la commercialisation d'IMBRUVICA dans les 28 pays de l'Union européenne.

« Le LCM et la LLC avec délétion 17p sont généralement des cancers du sang complexes et difficiles à traiter qui ne répondent pas de façon satisfaisante aux traitements conventionnels. Bien souvent, ils se développent rapidement pendant ou peu après la chimiothérapie, ce qui limite les options de traitement et les chances de survie des patients », a déclaré le Professeur Peter Hillmen du service d'hématologie de l'hôpital universitaire de St James, à Leeds, et médecin investigateur dans l'essai clinique portant sur IMBRUVICA dans le traitement de la LLC. « Le fait de pouvoir

utiliser IMBRUVICA à titre d'agent unique constitue une nouvelle option de traitement et donne un nouvel espoir aux médecins et à leurs patients. »

La LLC est un cancer du sang qui se développe généralement lentement chez les patients, en commençant par attaquer les globules blancs (lymphocytes) de la moelle osseuse.^[3] Les défaillances chromosomiques telles que la délétion 17p (del17p) et la mutation TP53 sont associées à une maladie agressive, résistant à tout traitement.^[4] Le LCM est un lymphome à cellules B rare et agressif qui peut être difficile à traiter et est associé à un pronostic défavorable.^{[5],[6]}

L'approbation d'IMBRUVICA est basée sur les données des études de Phase 3 (RESONATE™ PCYC-1112) et de Phase 1b-2 (PCYC-1102) portant sur la LLC et de l'étude de Phase 2 (PCYC-1104) portant sur le LCM.

« Nous sommes ravis que la Commission européenne ait approuvé IMBRUVICA en tant que nouvelle approche de traitement qui pourrait prolonger la durée de vie des patients atteints de ces cancers du sang complexes », a commenté Jane Griffiths, présidente du groupe de sociétés Janssen pour la région EMOA (Europe, Moyen-Orient et Afrique). « C'est une étape positive et un pas en avant pour les patients. Janssen s'engage en outre à approfondir les recherches sur les besoins non satisfaits dans le traitement des cancers du sang et pour lesquels IMBRUVICA pourrait améliorer les résultats. »

NOTES À L'INTENTION DES RÉDACTEURS

Étude sur la LLC et résultats d'efficacité

RESONATE™ (PCYC-1112) est une étude ouverte, internationale, multicentrique et randomisée de Phase 3 qui a comparé la monothérapie à l'ibrutinib (par voie orale) avec la monothérapie à l'ofatumumab (par intraveineuse) chez les patients souffrant de LLC récidivante ou réfractaire (n=391).^[7]

Les résultats de l'étude ont montré qu'à une durée de suivi médiane de 9,4 mois, la monothérapie à l'ibrutinib améliorait considérablement la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et le taux de réponse global (TRG) au sein de cette population de patients difficiles à traiter, indépendamment des caractéristiques de référence [le TRO a été évalué conformément aux critères de l'Atelier international de 2008 sur la LLC (AILLC) par des investigateurs et un comité d'examen indépendant (CEI)].^{[7],[8]}

La SSP médiane chez les patients traités à l'ofatumumab était de 8,1 mois et n'était pas atteinte dans le groupe recevant l'ibrutinib car les événements ont progressé plus lentement. Les résultats de SSP représentent une réduction de 78 % du risque de progression ou de décès chez les patients traités avec l'ibrutinib comparativement à ceux traités avec l'ofatumumab.^[7] La SG médiane n'a été atteinte dans aucun des groupes, mais à une durée de suivi médiane de 9,4 mois, les résultats présentent une réduction de 57 % du risque de décès chez les patients recevant l'ibrutinib par rapport à ceux recevant l'ofatumumab. Les résultats étaient constants dans tous les sous-groupes de référence, y compris ceux atteints de del17p.^[7]

Étude sur le LCM et résultats d'efficacité

L'efficacité de l'ibrutinib chez les patients souffrant de LCM récidivant ou réfractaire a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique et à groupe unique de Phase 2 (PCYC-1104) sur 111 patients traités. Un taux de réponse global de 68 % a été observé, avec un taux de réponse complète de 21 % et un taux de réponse partielle de 47 %. Avec une durée de suivi médiane de 15,3 mois, la durée de réponse médiane était de 17,5 mois et la survie sans progression médiane était de 13,9 mois.^[9]

Résultats d'innocuité de la LLC et du LCM

Les effets indésirables les plus courants (≥ 20 %) étaient la diarrhée, les douleurs musculo-squelettiques, l'infection des voies respiratoires supérieures, les ecchymoses, les éruptions cutanées, la nausée, la pyrexie (fièvre), la neutropénie (un nombre anormalement faible de globules blancs) et la constipation. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés (≥ 5 %) étaient l'anémie, la neutropénie, la pneumonie et la thrombocytopénie (une quantité réduite de plaquettes dans le sang).^{[7],[9]}

À propos d'IMBRUVICA™

IMBRUVICA (ibrutinib) est un inhibiteur de tyrosine-kinase de Bruton (BTK), qui forme une liaison covalente solide avec la BTK pour bloquer la transmission des signaux de survie des cellules dans les cellules B malignes.^[1] En bloquant cette protéine BTK, IMBRUVICA aide à supprimer et réduire le nombre de cellules cancéreuses. Il ralentit également le développement du cancer.^[10]

Des utilisations expérimentales d'ibrutinib, seul ou en combinaison avec d'autres traitements, sont en cours sur plusieurs cancers du sang notamment la LLC, le LCM, la macroglobulinémie de Waldenström (MW), le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le lymphome folliculaire (LF) et le myélome multiple (MM). IMBRUVICA est approuvé pour le traitement de la LLC et du LCM. L'approbation réglementaire pour des utilisations supplémentaires n'a pas encore été délivrée.

IMBRUVICA a reçu l'approbation de l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) en novembre 2013 pour le traitement des patients souffrant de LCM et, en février 2014, l'approbation sous condition pour le traitement de la LLC chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement. L'approbation réglementaire pour le traitement de la LLC a été délivrée en juillet 2014, notamment l'approbation du médicament en tant que traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p. IMBRUVICA est également approuvé en Israël pour le traitement des patients adultes souffrant de LCM ou LLC et ayant déjà reçu au moins un traitement.

À propos de la LLC

Chez la plupart des patients atteints de cette maladie, la LLC est un cancer du sang à développement lent des globules blancs (lymphocytes B). L'âge moyen de diagnostic de ce cancer est 72 ans et les taux d'incidence parmi les hommes et les femmes en Europe sont d'environ 5,87 et 4,01 cas sur 100 000 personnes par an,

respectivement.^{[3],[11],[12]} La LLC est une maladie chronique dont la survie globale médiane se situe entre 18 mois et plus de 10 ans, en fonction du stade de la maladie.^[13] La maladie finit par progresser chez la majorité des patients et ceux-ci ont au final de moins en moins d'options de traitement. Les patients reçoivent souvent des traitements multiples en cas de récurrence ou de résistance.

La délétion 17p (del17p) et la mutation TP53 sont associées à une maladie agressive et résistante aux traitements. Cette défaillance provoque la perte de fonction d'un gène clé, TP53. Le TP53 détecte la présence d'un ADN anormal et déclenche des mécanismes de réparation de l'ADN ou la mort des cellules et est important dans la suppression des tumeurs et l'action de la chimiothérapie cytotoxique.^[4] Environ 5 à 8 % des patients recevant le traitement de première intention souffrent de del17p au moment du diagnostic. Toutefois, l'incidence de la del17p et/ou de la mutation TP53 augmente jusqu'à 29 à 52 % chez les patients en état de rechute ou réfractaires.^[14] L'espérance de survie médiane pour les patients souffrant de délétion 17p ou de mutation TP53 s'élève à seulement deux ou trois ans.^[11]

Les cellules de LLC se trouvent dans le système lymphatique et dans le sang.^[15] Lorsque les cellules cancéreuses sont principalement situées dans les ganglions lymphatiques, la maladie est nommée petit lymphome lymphocytaire (PLL). La LLC et le PLL sont considérés comme des manifestations différentes de la même entité, comme l'indique la quatrième édition de la *Classification de l'OMS sur les tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes*.^[16]

À propos du LCM

Le LCM est considéré comme une maladie rare, caractérisée par un grand besoin insatisfait, une petite population de patients comprenant moins d'une personne sur 200 000 en Europe et un âge médian au moment du diagnostic de 65 ans.^{[17],[18]} Le LCM est plus largement prédominant chez les hommes que chez les femmes et inclut 3 à 10 % des cas de lymphomes non-hodgkiniens.^{[19],[20]} La survie globale médiane s'élève généralement à 3 à 4 ans, et à seulement 1 à 2 ans chez les patients ayant présenté une première rechute.^[18] Le LCM affecte généralement les ganglions lymphatiques, mais peut se propager à d'autres tissus, tels que la moelle osseuse, le foie, la rate et le tube digestif.^[21] Cette maladie difficile à traiter est associée à de mauvais pronostics.

Janssen dans le domaine de l'oncologie

En oncologie, notre objectif est de modifier fondamentalement la façon dont le cancer est perçu, diagnostiqué et pris en charge, en renforçant notre engagement envers les patients qui nous inspirent. En cherchant des moyens innovants pour répondre aux défis que pose le cancer, nous concentrons nos efforts sur de nombreux traitements et solutions préventives. Ces solutions se concentrent sur les hémopathies malignes, le cancer de la prostate et le cancer du poumon ; l'interception du cancer avec pour objectif de développer des produits capables d'interrompre le développement du processus cancéreux ; les biomarqueurs pouvant servir de guides dans l'utilisation ciblée et individualisée de nos thérapies ;

ainsi que l'identification et le traitement sécurisés et efficaces des premiers changements dans le micro-environnement tumoral.

À propos de Janssen

Janssen, société pharmaceutique de Johnson & Johnson, se voue à satisfaire et répondre aux besoins médicaux non comblés les plus importants de notre époque, y compris : l'oncologie (myélome multiple et cancer de la prostate, etc.), l'immunologie (psoriasis, etc.), la neuroscience (schizophrénie, démence, douleur, etc.), les maladies infectieuses (VIH/sida, hépatite C, tuberculose, etc.) et les maladies cardiovasculaires et métaboliques (diabète, etc.). Motivés par notre engagement envers nos patients, nous développons des solutions de soins viables et intégrées en travaillant aux côtés des parties prenantes du domaine de la santé, grâce à des partenariats basés sur la confiance et la transparence. Pour plus d'informations, veuillez consulter le site <http://www.janssen-emea.com> Suivez nos dernières informations sur : <http://www.twitter.com/janssenEMEA>

(Ce communiqué de presse contient des « énoncés prospectifs » tels que définis dans le Private Securities Litigation Reform Act de 1995, en ce qui concerne le développement de produits. Les lecteurs sont priés de ne pas se fier à ces énoncés prospectifs. Ces énoncés se basent sur les attentes actuelles d'évènements futurs. Si des suppositions sous-jacentes s'avèrent imprécises ou si des incertitudes ou risques connus ou inconnus se matérialisent, les résultats réels pourraient différer sensiblement des attentes et projections de Janssen-Cilag International NV, de toute autre société pharmaceutique Janssen et/ou de Johnson & Johnson. Ces risques et incertitudes incluent, sans s'y limiter : les défis inhérents au développement de nouveaux produits, y compris l'obtention d'approbations réglementaires ; les défis relatifs aux brevets, y compris les avancées technologiques, les nouveaux produits et brevets obtenus par les concurrents ; les changements de comportements et des habitudes de dépenses ou la détresse financière des acheteurs de services et produits de santé ; les changements de réglementations et lois gouvernementales et les réformes nationales et étrangères sur la santé ; ainsi que la tendance générale du secteur en faveur d'une limitation des dépenses de santé. Une liste et une description plus détaillées de ces risques, incertitudes et autres facteurs est disponible dans le formulaire 10-K du rapport annuel de Johnson & Johnson pour l'exercice clos le 29 décembre 2013, y compris dans l'annexe 99 à celui-ci, et dans les dépôts ultérieurs de la société auprès de la Securities and Exchange Commission. Des copies de ces formulaires sont disponibles en ligne sur les sites <http://www.sec.gov> et <http://www.jnj.com> ou sur demande auprès de Johnson & Johnson. Aucune des sociétés pharmaceutiques Janssen, ni Johnson & Johnson, ne s'engage à actualiser tout énoncé prospectif suite à de nouvelles informations ou des développements ou évènements futurs.)

RÉFÉRENCES

1. Akinleye A, Chen Y, Mukhi N, Song Y, Liu D. Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. J Hematol Oncol 2013;6:59.
2. Agence européenne des médicaments. Comité des médicaments à usage humain : Rapport d'opinion. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinio

n -

- [Initial authorisation/human/003791/WC500170191.pdf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002142.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002142.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Consulté en octobre 2014.
3. American Cancer Society. What is chronic lymphocytic leukemia? Disponible à l'adresse : <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>. Dernière consultation : juillet 2014.
 4. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p Deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:289-301.
 5. McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159:405-26.
 6. Williams ME, Dreyling M, Winter J, Muneer S, Leonard JP. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:336-46.
 7. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 May 31 [Publication en ligne avant impression].
 8. IMBRUVICA™ (ibrutinib) Summary of Product Characteristics. Octobre 2014.
 9. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-16.
 10. Agence européenne des médicaments. How is the medicine expected to work? http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphan/2012/06/human_orphan_001058.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b. Consulté en septembre 2014.
 11. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl.6):vi50-4.
 12. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34.
 13. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 2012;19:18-25. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2010;481-8.
 14. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2010;481-8.
 15. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline. *Blood*. 2013;112(23).
 16. Santos FPS, O'Brien S. Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Are They the Same Disease? *The Cancer Journal*. 2012;8(5):396-403.
 17. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol* 2011;21:293-8.
 18. Leukemia and Lymphoma Society. Mantle cell lymphoma facts. Disponible à l'adresse :

<http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/mantlecelllymphoma.pdf> Dernier accès le 14 mai 2013.

19. Swerdlow SH, Campo E, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. Dans : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein M, Thiele J, Vardiman JW, editors. Classification de l'OMS sur les tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Lyon, France : Presse IARC ; 2008:229-32.
20. Vose, J.M. (2012). Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 87(6): 604-9.
21. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Ann Oncol 2009;20:520-5.

<start_video>

<http://www.multivu.com/players/English/72762540-janssen-ec-approval-imbruvica-mcl-cll>

<end_video>

Contact auprès des médias : Satu Kaarina Glawe, Tél. portable : +49(172)294-6264, E-mail : sglawe@its.jnj.com / Relations avec les investisseurs : Stan Panasewicz, Tél. : +1-732-524-2524 - Louise Mehrotra, Tél. : +1-732-524-6491

PHEM/IBR/0814/0006

October 2014