

Santé Canada affiche des avertissements concernant l'innocuité des produits de santé, des avis de santé publique, des communiqués de presse et d'autres avis provenant de l'industrie à titre de service aux professionnels de la santé, aux consommateurs et aux autres parties intéressées. Bien que Santé Canada approuve les produits thérapeutiques, elle ne sanctionne pas ces produits ni les compagnies qui les fabriquent. Pour toute question concernant les renseignements sur le produit, prière de s'adresser à un professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **Janssen Inc.**

Veuillez communiquer avec la compagnie pour obtenir une copie de toute référence, pièce jointe ou annexe.



AUTORISATION AVEC CONDITIONS DE IMBRUVICA[®] (ibrutinib) pour le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Le 28 juillet 2015

Avis aux professionnels de la santé :

Janssen Inc. est heureuse d'annoncer que Santé Canada a délivré un avis de conformité avec conditions, en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C), à IMBRUVICA[®] (ibrutinib) en capsules pour le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Santé Canada a émis une autorisation avec conditions de mise en marché, en vertu de la politique sur les AC-C, à IMBRUVICA[®] pour refléter la nature prometteuse des données cliniques sur IMBRUVICA[®] chez les patients atteints de cette maladie grave et la nécessité de poursuivre le suivi afin d'attester des avantages cliniques du produit. Les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada ont démontré des avantages prometteurs, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable fondé sur l'évaluation des avantages et des risques qu'ils présentent.

Dans le cadre des conditions qu'elle doit remplir, Janssen Inc. s'est engagée à fournir à Santé Canada les rapports d'analyse finaux pour les études suivantes :

- PCYC-1104-CA, une étude de phase II sur l'ibrutinib dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire (basée sur un suivi d'une durée de 24 mois);
- PCI-32765MCL2001, une étude de phase II menée chez des sujets atteints de lymphome à cellules du manteau ayant reçu au moins 1 cycle de chimiothérapie contenant du rituximab et étant en progression après au moins 2 cycles de traitement par le bortézomib;

- PCI-32765MCL3001, une étude randomisée de phase III sur l'ibrutinib versus temsirolimus menée chez les sujets atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins 1 cycle de chimiothérapie contenant du rituximab.

L'autorisation de mise en marché avec conditions d'IMBRUVICA[®] s'appuie sur les résultats obtenus dans l'étude PCYC-1104-CA, une étude multicentrique de phase II et avec un seul groupe de traitement examinant l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib (560 milligrammes une fois par jour) administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable chez 111 patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire¹. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était le taux de réponse globale (TRG) évalué par l'investigateur. Au suivi médian de 15,3 mois, le TRG était de 67,6 % et comprenait un taux de réponse complète de 20,7 % et un taux de réponse partielle de 46,8 %. Le délai médian avant la réponse initiale était de 1,9 mois et la durée moyenne de la réponse était estimée à 17,5 mois.

Indications et usage clinique :

IMBRUVICA[®] (ibrutinib) bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions pour le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Les patients doivent être avisés de la nature conditionnelle de l'autorisation de mise en marché pour cette indication.

Autres indications approuvées d'IMBRUVICA[®] :

IMBRUVICA[®] (ibrutinib) bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), y compris en présence d'une délétion 17p, chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p.

Mode d'action et pharmacologie clinique :

L'ibrutinib est une petite molécule produisant une inhibition ciblée de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). L'ibrutinib forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site de liaison actif de la BTK, ce qui entraîne une inhibition de l'activité enzymatique de cette dernière.

Mises en garde et précautions importantes :

IMBRUVICA[®] ne doit être prescrit que par un médecin qualifié expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux. Lorsqu'un traitement par IMBRUVICA[®] est envisagé, les mises en garde et précautions importantes suivantes doivent être prises en compte :

- Des événements hémorragiques majeurs (grade ≥ 3), y compris des hématomes sous-duraux, des saignements gastro-intestinaux, des hématuries et des hémorragies post-interventions ont été signalés. Le mécanisme déclenchant les événements hémorragiques demeure mal compris.

¹ Les patients enrôlés dans l'étude PCYC-1104-CA n'avaient pas réussi à obtenir de réponse documentée au moins partielle au traitement le plus récent, ou avait présenté une progression documentée de la maladie après celui-ci.

- IMBRUVICA[®] ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave.
- IMBRUVICA[®] ne doit pas être utilisé en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A (voir **Interactions médicamenteuses** ci-après).

Pour de plus amples détails, voir la monographie de produit d'IMBRUVICA[®].

Effets indésirables :

Les effets indésirables décrits ci-dessous reflètent l'exposition à IMBRUVICA[®] de patients atteints de lymphome à cellules du manteau avec une durée médiane de traitement de 8,3 mois. Les effets indésirables survenus le plus souvent ($\geq 20\%$) ont été la diarrhée, la fatigue, les nausées, l'œdème périphérique, la dyspnée, la constipation, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements et la perte d'appétit, et la thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade 3 et 4 survenus le plus souvent ($\geq 5\%$) ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, l'anémie, la pneumonie, la diarrhée, la douleur abdominale, l'hyperuricémie, la fatigue et la fibrillation auriculaire. Environ 10 % des patients sous IMBRUVICA[®] ont mis fin au traitement en raison des effets indésirables. Des effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose sont survenus chez environ 14 % des patients.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA[®] et de médicaments qui exercent un effet inhibiteur puissant ou modéré sur le CYP3A peut augmenter considérablement l'exposition à l'ibrutinib; ces médicaments sont donc à éviter. Il ne faut pas consommer de pamplemousses ou d'oranges de Séville (oranges amères) pendant le traitement par IMBRUVICA[®], puisque ces aliments contiennent des inhibiteurs modérés du CYP3A. Si la prise concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A est nécessaire, le traitement par IMBRUVICA[®] doit être interrompu pendant la durée de l'administration de l'inhibiteur. Si un traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A est nécessaire, la dose d'IMBRUVICA[®] doit être réduite pendant la durée de l'administration de l'inhibiteur.

L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA[®]™ et de médicaments qui exercent un puissant effet inducteur sur le CYP3A diminue l'exposition à l'ibrutinib; ces médicaments sont donc à éviter.

IMBRUVICA[®] peut augmenter l'exposition aux médicaments qui subissent un efflux hépatique induit par la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), comme la rosuvastatine. En cas de coadministration avec IMBRUVICA[®], une réduction de la dose sera peut-être nécessaire.

IMBRUVICA[®] peut augmenter l'absorption des substrats de la BCRP et de la glycoprotéine P (P-gp). Ainsi, les substrats de la BCRP et de la P-gp à marge thérapeutique étroite, comme respectivement le méthotrexate et la digoxine, doivent être pris au moins 6 heures avant ou après IMBRUVICA[®] afin d'éviter toute interaction possible dans le tractus gastro-intestinal.

Posologie et administration :

IMBRUVICA[®] (ibrutinib) se prend par voie orale, avec ou sans aliments, avec un verre d'eau à peu près à la même heure chaque jour, une fois par jour. Les capsules doivent être avalées

entières avec de l'eau et elles ne doivent pas être ouvertes, brisées ou mâchées. IMBRUVICA® ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse. Le traitement par IMBRUVICA® doit se poursuivre jusqu'à ce que la maladie progresse ou que le patient ne tolère plus le traitement.

Après l'instauration du traitement par IMBRUVICA®, une augmentation réversible du nombre de lymphocytes, souvent associée à une diminution des lymphadénopathies, a été observée chez la plupart des patients atteints de LLC et chez certains patients atteints de lymphome à cellules du manteau. Cette lymphocytose observée peut être un effet pharmacodynamique de l'inhibition de l'écotaxie et de l'adhésion cellulaires médiées par la BTK et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie en l'absence d'autres manifestations cliniques.

La posologie recommandée d'IMBRUVICA® chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau est de 560 milligrammes (quatre capsules de 140 milligramme) une fois par jour, posologie plus élevée que la posologie quotidienne de 420 milligrammes (trois capsules de 140 milligramme) recommandée chez les patients atteints de LLC.

Pour les renseignements thérapeutiques complets et les renseignements destinés aux patients/aidants, veuillez consulter la monographie d'IMBRUVICA®. Cette monographie est disponible sur le site www.janssen.ca/fr/product/629 ou peut être obtenue sur demande en contactant le Service d'information médicale de Janssen au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Accès à IMBRUVICA®:

Janssen Inc. a créé le programme de soutien Vous&Moi™, qui offre des services aux patients et aux médecins, y compris des renseignements sur la santé des patients et la navigation à travers les options de remboursement du médicament. Pour de plus amples renseignements, veuillez appeler le 1-844-888-0080 (du lundi au vendredi de 8 h à 20 h, HE) ou visiter la page www.janssen-youandi.ca.

Si vous avez des questions d'ordre médical sur IMBRUVICA®, veuillez communiquer avec notre Service d'information médicale au 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.



Cathy Lau, Ph. D.
Vice-présidente
Affaires réglementaires et Gestion de la qualité

Marques de commerce utilisées sous licence.

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Signalement des effets secondaires soupçonnés

Programme Canada Vigilance

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

SANTÉ CANADA

Pré Tunney

Indice d'adresse : 0701C

Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone : 613-957-0337 ou télécopieur : 613-957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer ces numéros sans frais :

Téléphone : 1-866-234-2345

Télécopieur : 1-866-678-6789

Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le [formulaire de déclaration des effets indésirables](#) et les [lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le [Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques](#).

Pour tout autre renseignement concernant la présente communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :
Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction

Courriel : enquetes_bgmiv@hc-sc.gc.ca

Téléphone : 613-941-3171

Télécopieur : 613-941-1365