



Personne-ressource pour les médias :

Ali Aziz

N° de tél. : 647-978-2000

Relations avec les investisseurs :

Raychel Kruper

N° de tél. : 732-524-6164

Santé Canada autorise IMBRUVICA® (ibrutinib) en association à durée fixe avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'a jamais été traitée auparavant

Schéma d'association à durée fixe, administré par voie orale une fois par jour, autorisé comme traitement de première intention de la LLC

Toronto, 23 mars 2023/CNW/ – Le groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson a annoncé aujourd'hui que Santé Canada a émis un avis de conformité (AC) qui autorise l'utilisation élargie d'IMBRUVICA® (ibrutinib) dans le cadre d'une association thérapeutique à durée fixe, administrée par voie orale une fois par jour avec le vénétoclax (I + V) dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p¹. Cette autorisation est fondée sur l'étude pivot de phase III GLOW qui a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) chez les patients traités par l'association I + V par rapport à l'association du chlorambucil et de l'obinutuzumab (Clb + O), et sur la cohorte à durée fixe de l'étude de phase II CAPTIVATE, qui a montré l'obtention de réponses profondes et durables chez les patients traités par l'association I + V¹.

Au Canada, IMBRUVICA® est actuellement autorisé dans plusieurs indications parmi quatre cancers du sang (LLC, lymphome à cellules du manteau, lymphome de la zone marginale et macroglobulinémie de Waldenström)¹. Ce dernier jalon marque la onzième autorisation de Santé Canada pour IMBRUVICA® et la sixième autorisation pour IMBRUVICA® chez les patients atteints de LLC¹.

« Cette autorisation est importante, car elle permet d'offrir aux patients une option de traitement supplémentaire, très attendue, qui combine les modes d'action de l'ibrutinib et du vénétoclax », indique la D^{re} Christine Chen, MMed, M.D., FRCPC, Clinicienne investigatrice, Princess Margaret Cancer Centre. « Ce schéma d'association propose une nouvelle option thérapeutique par une association I + V à durée fixe, administrée par voie orale à des patients atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, marquant un

tournant positif quant à notre approche du traitement de première intention de cette maladie ».

La leucémie lymphoïde chronique est l'un des types de leucémie les plus courants chez l'adulte au Canada², avec plus de 2 200 patients diagnostiqués chaque année³. Bien que le traitement de la LLC ait connu des avancées significatives cette dernière décennie⁴, il reste encore un besoin non comblé, y compris d'associations à durée limitée de traitements ciblés qui permettent d'obtenir des rémissions durables et la flexibilité nécessaire pour mieux adapter le traitement de première intention⁵.

« Ce jalon reflète l'engagement et le dévouement de Janssen à offrir aux patients de nouveaux traitements novateurs qui répondent à leurs besoins non comblés et à leurs préférences. Au fil des ans, IMBRUVICA® a contribué à améliorer les résultats des patients adultes atteints de LLC, et cette dernière autorisation reflète son efficacité et son innocuité comme option thérapeutique d'association à durée fixe dans le traitement de la LLC », affirme Berkeley Vincent, Président, Janssen Inc. « Nous sommes déterminés à continuer à offrir de nouvelles approches thérapeutiques qui modifient la trajectoire de la LLC et améliorent la qualité de vie des patients ».

Dans l'étude de phase III GLOW, avec un suivi médian de 28 mois, l'association I + V a réduit le risque de progression de la maladie ou de décès de 78 % comparativement à l'association du chlorambucil et de l'obinutuzumab¹. La SSP a été évaluée par un comité d'examen indépendant chez les patients adultes atteints d'une LLC active qui n'a jamais été traitée auparavant (SSP – *Hazard ratio* [HR] : 0,22; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,13 à 0,36; $p < 0,0001$)¹. L'amélioration de la SSP obtenue avec l'association I + V était constante dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris la population à risque élevé (mutation TP53, délétion 11q ou gène *IgHV* non muté (SSP – HR : 0,23; IC à 95 % : 0,13 à 0,41)¹. L'autorisation de Santé Canada est également appuyée par l'étude de phase II CAPTIVATE qui a évalué l'association I + V chez les patients atteints d'une LLC active qui n'a jamais été traitée auparavant, âgés de 70 ans ou moins¹. Le critère d'évaluation principal dans la cohorte à durée fixe, le taux de réponse complète (RC) selon l'évaluation de l'investigateur, était de 55,3 % (IC à 95 % : 47,6 à 63,1) pour tous les patients¹. Pour les patients qui ne présentaient pas de délétion 17p dans la cohorte à durée fixe, le taux de réponse complète selon l'évaluation par l'investigateur était de 55,9 %; IC à 95 % : 47,5 à 64,2¹.

Dans l'étude GLOW, les effets indésirables reflètent l'exposition à l'association I + V, avec une durée médiane de 13,8 mois, et l'exposition à l'association Clb + O, avec une durée médiane de 5,1 mois¹. Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus) étaient la diarrhée (51 %) et la neutropénie (42 %) dans le groupe I + V, et la neutropénie (59 %) et la thrombocytopénie (28 %) dans le groupe Clb + O¹. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans l'étude GLOW étaient la neutropénie (35 %), la diarrhée (10 %), la pneumonie (9 %), l'hypertension (9 %) dans le groupe I + V, et la neutropénie (51 %), la thrombocytopénie (21 %) et la pneumonie (6 %) dans le groupe Clb + O¹. Dans l'étude CAPTIVATE, avec une durée médiane d'exposition à l'association I + V de 14,1 mois, les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus) étaient la diarrhée (67 %), la neutropénie (48 %), les ecchymoses (47 %), les nausées (44 %) et la douleur musculosquelettique (41 %) ¹. Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents dans l'étude CAPTIVATE étaient la neutropénie (38 %), l'hypertension (7 %), la thrombocytopénie (4 %) et la diarrhée (4 %) ¹.

À propos d'IMBRUVICA®

IMBRUVICA® est mis au point conjointement par Cilag GmbH International (un membre de Janssen Pharmaceutical Companies) et Pharmacyclics LLC, une entreprise d'AbbVie. Janssen Inc. est responsable de la commercialisation d'IMBRUVICA® au Canada. IMBRUVICA® bloque la tyrosine-kinase de Bruton (BTK), une protéine, dont les lymphocytes B normaux et anormaux (y compris des cellules cancéreuses spécifiques) ont besoin pour se multiplier et se propager⁶. En bloquant la BTK, IMBRUVICA® peut aider à expulser les lymphocytes B anormaux de leur milieu nutritif et inhiber leur prolifération⁷. Les modes d'action distincts et complémentaires de l'association I + V ciblent des compartiments cellulaires spécifiques et des sous-populations de cellules de LLC afin d'éliminer les cellules LLC en phase de division et de repos¹. IMBRUVICA® mobilise les cellules LLC à l'extérieur des ganglions lymphatiques et améliore leur dépendance à la BCL-2, les rendant plus sensibles à une mort cellulaire induite par le vénétoclax¹.

IMBRUVICA® a d'abord été autorisé par Santé Canada en 2014, et les indications autorisées à ce jour comprennent les suivantes¹ :

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.
- En association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.
- En association avec le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant.
- En association avec le vénétoclax dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui n'a jamais été traitée auparavant, y compris en présence d'une délétion 17p.
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui a fait l'objet d'au moins un traitement antérieur, y compris en présence d'une délétion 17p.
- En association avec la bendamustine et le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC qui a fait l'objet d'au moins un traitement antérieur.
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de la zone marginale (LZM) qui nécessitent un traitement systémique et ont reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20.
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW).
- En association avec le rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de MW.
- En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une maladie chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) réfractaire ou corticodépendante.

À propos de l'étude GLOW

L'étude GLOW est une étude de phase III ouverte et randomisée visant à comparer IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax au chlorambucil en association avec l'obinutuzumab, menée chez des patients atteints d'une LLC active qui n'a jamais été traitée auparavant, âgés de 65 ans ou plus, et chez des patients adultes âgés de moins de 65 ans dont le score à l'échelle CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) était > 6 ou dont la clairance de la créatinine (CICr) était ≥ 30 et < 70 mL/min, dont 14 patients présentaient des manifestations cliniques de la LLC¹. Les patients présentant une délétion 17p ou des mutations *TP53* connues ont été exclus¹. Les patients (n = 211) ont été randomisés selon

un rapport de 1:1 pour recevoir IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax ou le chlorambucil en association avec l'obinutuzumab¹. Les patients de l'étude ont été randomisés pour recevoir 3 cycles de prétraitement par l'ibrutinib, suivis de 12 cycles de traitement par l'association I + V (n = 106), ou 6 cycles de traitement par l'association Clb + O (n = 105)¹. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant¹.

À propos de l'étude CAPTIVATE

L'étude CAPTIVATE est une étude de cohorte de phase II, multicentrique, évaluant l'arrêt du traitement guidé par la maladie résiduelle minimale (MRM) et le traitement à durée fixe par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax, menée chez des patients adultes âgés de 70 ans ou moins atteints d'une LLC active qui n'a jamais été traitée auparavant¹.

323 patients ont été admis dans l'étude. Parmi eux, 159 patients ont été inscrits pour recevoir un traitement à durée fixe comprenant 3 cycles d'IMBRUVICA® en monothérapie, suivi d'un traitement par IMBRUVICA® en association avec le vénétoclax pendant 12 cycles¹. Le critère d'évaluation principal dans la cohorte à durée fixe était le taux de réponse complète (RC) évalué par l'investigateur¹.

À propos de la leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique est généralement un cancer du sang à évolution lente qui prend naissance dans les cellules souches du sang². Dans 95 % des cas de LLC, les cellules souches lymphoïdes anormales se transforment en lymphocytes B cancéreux ou malins². La LLC est plus fréquente chez les hommes et survient principalement chez les personnes de plus de 60 ans³.

À propos du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson

Chez Janssen, nous bâtissons un avenir où la maladie fait partie du passé. Nous sommes membres du groupe Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson, œuvrant sans relâche afin que ce futur devienne une réalité pour les patients partout dans le monde en luttant contre la maladie à l'aide de la science, en améliorant l'accès à force d'ingéniosité et en sauvant du désespoir avec cœur. Nous concentrons nos efforts sur les domaines de la médecine où nous pouvons améliorer le plus la vie des patients : maladies cardiovasculaires, maladies métaboliques et de la rétine, immunologie, maladies infectieuses et vaccins, neurosciences, oncologie et hypertension pulmonaire.

Apprenez-en plus à l'adresse www.janssen.com/canada/fr. Suivez-nous sur Twitter www.twitter.com/JanssenCanada. Janssen Inc. est un membre du groupe Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

Mise en garde concernant les énoncés prévisionnels

Ce communiqué de presse contient des « énoncés prévisionnels », tels que définis par la Private Securities Litigation Reform Act de 1995 au sujet d'IMBRUVICA® (ibrutinib). Le lecteur ne doit pas se fier à ces énoncés prévisionnels. Ces énoncés reposent sur les attentes actuelles concernant les événements futurs. Si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexactes ou que des risques ou des incertitudes connus ou inconnus se présentent, les résultats réels peuvent différer sensiblement des attentes et des prévisions de Janssen Inc., l'une des autres compagnies du groupe Janssen Pharmaceutical Companies ou de Johnson & Johnson. Les risques et les incertitudes comprennent, sans s'y limiter : les incertitudes et les défis inhérents à la mise au point et à la recherche de produits,

notamment l'incertitude quant aux réussites cliniques et aux approbations faites par les autorités de réglementation; l'incertitude quant au succès commercial; les difficultés et les retards de fabrication; la concurrence, notamment les progrès technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par les concurrents; la contestation de brevets; les préoccupations liées à l'efficacité ou à l'innocuité entraînant des rappels de produits ou la prise de mesures réglementaires; les modifications du comportement et des habitudes liées aux dépenses des acheteurs de produits et de services de soins de santé; les changements apportés aux lois et aux règlements applicables, notamment les réformes des soins de santé à l'échelle mondiale; et les tendances à la réduction des coûts dans le secteur des soins de santé. La liste et les descriptions de ces risques, incertitudes et autres facteurs se trouvent dans le rapport annuel de Johnson & Johnson sur le formulaire 10-K pour l'exercice terminé le 1^{er} janvier 2023, notamment sous les sections intitulées « Mise en garde concernant les énoncés prévisionnels » et « Item 1A. Facteurs de risque », et dans les rapports trimestriels subséquents de Johnson & Johnson sur le formulaire 10-Q, ainsi que dans d'autres documents déposés auprès de la Securities and Exchange Commission. Des exemplaires de ces demandes sont accessibles en ligne aux adresses www.sec.gov, www.jnj.com ou sur demande auprès de Johnson & Johnson. Ni Janssen Pharmaceutical Companies ni Johnson & Johnson n'assument la responsabilité d'actualiser tout énoncé prévisionnel à la lumière de nouveaux renseignements ou d'événements ou de développements futurs.

** La D^{re} Chen n'a pas été rémunérée pour un travail de presse. Elle a été rémunérée en tant que consultante.

Références

¹ Monographie d'IMBRUVICA® (ibrutinib), Janssen Inc. 15 mars 2023.

² Qu'est-ce que la leucémie lymphoïde chronique? Société canadienne du cancer. En ligne à l'adresse : <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/chronic-lymphocytic-leukemia-cll/what-is-chronic-lymphocytic-leukemia>

³ À propos de la LLC et du LPL. Lymphome Canada. En ligne à l'adresse : <https://www.lymphoma.ca/fr/le-lymphome/la-llc/a-propos-de-la-llc-et-du-lpl/>.

⁴ Carolyn Owen, Versha Banerji, Nathalie Johnson, Alina Gerrie, Andrew Aw, Christine Chen, Sue Robinson, Canadian evidence-based guideline for frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: 2022 update. *Leukemia Research*, Volume 125, 2023, 107016, ISSN 0145-2126, <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107016>.

⁵ Kater AP, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *N Eng J Med Evidence*. 2022. DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>.

⁶ Turetsky A, et al. Single cell imaging of Bruton's tyrosine kinase using an irreversible inhibitor. *Sci Rep*. 2014;4:4782.

⁷ de Rooij MF, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 119(11):2590-2594.