

Décision n° 2022.0057/DC/SEM du 10 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 février 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité BRUKINSA le 22 novembre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BEIGENE France pour la spécialité BRUKINSA, reçue le 2 décembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur le 2 décembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 décembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 22 décembre 2021 et le 25 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 23 décembre 2021 et le 27 janvier 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 2 février 2022, figurant à l'annexe I ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BRUKINSA dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW)

- qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib,
- ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib. »

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BEIGENE France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- La spécialité est destinée à traiter une sous-population de patients atteints de la maladie de Waldenström qui est une maladie grave, rare et invalidante. Cette maladie représente 1 à 2% des hémopathies malignes B. La survie sans progression avant passage à un autre traitement est de l'ordre de 2 à 5 ans.
- Il existe des traitements appropriés en 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans la sous-population de patients atteints de la maladie de Waldenström.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée car il existe des traitements appropriés.
- La spécialité n'est pas susceptible d'être innovante puisqu'il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients dans la mesure où l'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du zanubrutinib versus ibrutinib, sur un critère de jugement (réponse complète ou très bonne réponse partielle) n'apparaissant pas comme étant le critère de jugement le plus cliniquement pertinent. L'absence de donnée robuste sur la survie sans progression ou la survie globale ainsi que la transposabilité non assurée à la situation précise de cette demande d'accès précoce dont l'existence reste à démontrer sont à souligner. Par ailleurs, le plan de développement est non adapté pour étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans l'indication revendiquée par l'industriel.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 février 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXE :
Annexe I : avis de la CT

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ZANUBRUTINIB
BRUKINSA 80 mg,
gélule**

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 2 février 2022

→ Macroglobulinémie de Waldenström

→ Secteur : hôpital

→

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) :

- qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib,
- ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Informations administratives et réglementaires	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du BRUKINSA (zanubrutinib), gélules, dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants, ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib, ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament BRUKINSA (zanubrutinib) a obtenu une AMM le 22 novembre 2021 dans une indication plus large, à savoir « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence, dans l'indication de l'AMM.

L'ANSM a octroyé des ATU nominatives à partir de mai 2021 (3 patients traités dans ce cadre), puis une ATU de cohorte, notifiée le 30 juin 2021, dans une indication identique à l'indication revendiquée pour l'accès précoce post-AMM. Au 25/01/2022, selon le laboratoire, 33 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte. Le rapport d'analyse de ces patients n'était pas encore disponible lors de l'examen de BRUKINSA (zanubrutinib) en Commission.

2. Indication

Le périmètre de l'indication sollicitée est plus restreint que l'indication validée par l'AMM :

Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM	Indication de l'AMM
En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) : - qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants, ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib, - ou - en traitement en première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib	En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) : - qui ont reçu au moins un traitement antérieur, - ou - pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par ce médicament doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose quotidienne totale recommandée de zanubrutinib est de 320 mg. La dose quotidienne peut être prise une fois par jour (quatre gélules de 80 mg) ou divisée en deux prises de 160 mg deux fois par jour (deux gélules de 80 mg). »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BRUKINSA (zanubrutinib) dans les indications concernées.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire de cellules lymphoplasmocytaires monotypiques, qui produisent et sécrètent une immunoglobuline M (IgM) monoclonale.

Il est possible qu'aucun symptôme n'apparaisse pendant plusieurs années après le diagnostic. La mise en place d'un traitement sera envisagée au cas par cas, si des symptômes apparaissent.¹

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de cette pathologie pour laquelle le pronostic vital est mis en jeu.

Elle est associée à diverses manifestations cliniques ou biologiques : cytopénies, hyperviscosité, neuropathie périphérique, cryoglobulinémie, atteintes extra-médullaires (lynphadénopathie, splénomégalie, hépatomégalie, ...). Selon la contribution des associations de patients, la fatigue est le principal symptôme. Cette fatigue, dont les patients indiquent qu'elle est aussi bien physique qu'intellectuelle, est souvent liée à l'anémie. La maladie a un impact sur les activités de la vie quotidienne, notamment en raison de la fatigue et des douleurs.

La MW est une maladie rare représentant 1 à 2% des hémopathies malignes B².

La survie sans progression avant passage à un autre traitement est de l'ordre de 2 à 5 ans.

En termes de prise en charge, la plasmaphérèse est recommandée en premier lieu pour un contrôle immédiat de la maladie notamment en cas d'hyperviscosité symptomatique.

Dans certains cas, la greffe de cellules souches peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur.

¹ IWMF (International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation). Fiche d'information à propos de la Macroglobulinémie de Waldenström. Mise à jour en avril 2018.

² Kastritis E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018, Vol. 29 Suppl 4: iv41-iv50

Le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant (cyclophosphamide ou bendamustine) ou un inhibiteur du protéasome (bortezomib) ;
- En deuxième intention, chez les patients avec des comorbidités et les rendant inéligibles à une chimio-immunothérapie combinée et plus intensive, sur une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique (par exemple la fludarabine) ou le rituximab.

Compte tenu des possibilités thérapeutiques existantes de profil différent (tolérance, taux de réponse...), les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

Le traitement de deuxième ligne²**Erreur ! Signet non défini.** ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

IMBRUVICA (ibrutinib) a également l'AMM en monothérapie comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ou en association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une MW mais la Commission a considéré que son SMR (service médical rendu) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ces indications^{3,4}.

Au total, la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) est destinée à traiter une sous-population de patients atteints de la maladie de Waldenström qui se veut à elle seule une maladie grave, rare et invalidante.

La Commission remet en cause la pertinence du périmètre d'accès précoce demandé par le laboratoire au motif que l'existence de situations d'inéligibilité à la chimio-immunothérapie et à l'ibrutinib reste à démontrer.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

L'instauration d'un traitement est guidée par la symptomatologie de la maladie (cytopénie, hyperviscosité, neuropathie modérée à sévère, amyloïdose, cryoglobulinémie symptomatique, agglutinines froides).

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de cette pathologie pour laquelle le pronostic vital est mis en jeu. L'objectif du traitement est notamment de corriger les symptômes de la MW et d'éviter la progression de la maladie.

La plasmaphérèse est recommandée en premier lieu pour un contrôle immédiat de la maladie notamment en cas d'hyperviscosité symptomatique.

Dans certains cas, la greffe de cellules souches peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 30 novembre 2016

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 22 avril 2020.

D'après les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology)² datant de 2018, et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mises à jour en juin 2021⁵, le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant (cyclophosphamide ou bendamustine) ou un inhibiteur du protéasome (bortezomib) ;
- En deuxième intention, chez les patients avec des comorbidités et les rendant inéligibles à une chimio-immunothérapie combinée et plus intensive, sur une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique (par exemple la fludarabine) ou le rituximab.

Compte tenu des possibilités thérapeutiques existantes de profil différent (tolérance, taux de réponse...), les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

Des traitements de rattrapage peuvent impliquer l'utilisation des agents initiaux ou d'agents d'une classe différente, seuls ou combinés.

Le traitement de deuxième ligne²**Erreur ! Signet non défini.** ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

IMBRUVICA (ibrutinib) a également l'AMM en monothérapie comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ou en association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une MW mais la Commission a considéré que son SMR (service médical rendu) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ces indications^{6,7}.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés :

- en première ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie et intolérants ou inéligibles à IMBRUVICA (ibrutinib),
- ou chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur (soit en 2^{ème} ligne et plus) et qui sont intolérants ou inéligibles à IMBRUVICA (ibrutinib).

Les CCP sont présentés ci-après, par indication.

- **Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique naïfs de traitement (1ère ligne) et inéligibles à une chimio-immunothérapie et inéligibles ou intolérants à IMBRUVICA (ibrutinib)**

⁵ NCCN. Guide des pratiques cliniques du NCCN oncologie : Macroglobulinémie de Waldenström/Lymphome lymphoplas-mocytaire. Version 1.2022. MAJ le 24 juin 2021

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 30 novembre 2016

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 22 avril 2020.

Les CCP de BRUKINSA (zanubrutinib) sont les traitements recommandés en seconde intention chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie combinée intensive et inéligibles ou intolérants à IMBRUVICA (ibrutinib) (ce dernier étant non remboursable dans cette indication), à savoir une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique ou le rituximab. Ces thérapeutiques médicamenteuses recommandées ne disposent pas d'AMM dans la maladie de Waldenström.

- **Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique et qui ont reçu au moins un traitement antérieur et inéligibles ou intolérants à IMBRUVICA (ibrutinib)**

Le traitement de deuxième ligne ou plus repose sur une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

4.2.2.1 Comparateurs non médicamenteux

La plasmaphérèse est recommandée pour un contrôle immédiat de la maladie notamment chez les patients ayant une hyperviscosité symptomatique.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques agressive est utilisée de façon anecdotique, pour des cas très particuliers.

Ces thérapies ne sont pas considérées comme des CCP.

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à BRUKINSA (zanubrutinib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce :

- **Chez les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique naïfs de traitement (1ère ligne) et inéligibles à une chimio-immunothérapie et inéligibles ou intolérants à IMBRUVICA (ibrutinib) : une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique ou le rituximab**
- **Chez les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique et qui ont reçu au moins un traitement antérieur et inéligibles ou intolérants à IMBRUVICA (ibrutinib) : une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.**

4.2.3 Traitements appropriés

Compte tenu des comparateurs cliniquement pertinents recommandés et disponibles de profil différent (tolérance, taux de réponse...) mentionnées au paragraphe 4.2.2, les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

Par ailleurs, la Commission s'interroge sur l'éligibilité à un traitement par BRUKINSA (zanubrutinib) de patients qui seraient à la fois non éligibles à une chimio-immunothérapie, dont les divers protocoles disponibles de profils différents ne sont pas tous considérés comme étant intensifs, ainsi qu'à l'autre inhibiteur de BTK, IMBRUVICA (ibrutinib). Chez les patients fragiles, il est important de réfléchir à la mise en place d'un traitement systémique efficace et bien toléré, en prenant en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie.

Au vu des résultats de l'étude de phase III, le profil de tolérance du zanubrutinib semble différer de celui de l'ibrutinib dans la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts, qui ont été moins souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la fibrillation/flutter auriculaire, l'hypertension, les hémorragies, et plus souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la survenue de neutropénie.

Le profil de tolérance d'IMBRUVICA (ibrutinib) comporte des mises en garde relatives aux cas de fibrillation auriculaire et de flutter auriculaire rapportés en particulier chez des patients avec des facteurs de risque cardiaques, hypertension, des infections aiguës et des antécédents de fibrillation auriculaire. Dans l'étude phase III, avec un recul limité à un peu plus de 2 ans, la survenue de fibrillation/flutter auriculaire apparaît moins fréquente dans le groupe zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib. Toutefois, il est à noter que l'étude a exclu les patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement active ou un allongement de l'intervalle QTcF > 480 ms. De plus, l'absence de holter cardiaque systématique et la réalisation de l'étude en ouvert susceptible de biaiser la déclaration d'événements indésirables par l'investigateur sont à prendre en compte. Le plan de gestion des risques du zanubrutinib comporte comme risque important potentiel l'arythmie cardiaque, principalement fibrillation/flutter auriculaire et son RCP comporte également une mise en garde relative à la survenue de fibrillation et flutter auriculaire.

Par conséquent, le caractère ouvert de l'étude, le moindre recul d'utilisation du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib et les résultats de l'étude de phase III ne permettent pas de lever totalement les incertitudes sur le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib).

Par ailleurs, en termes d'efficacité, l'étude de phase III n'a pas permis de mettre en évidence de supériorité statistiquement significative de zanubrutinib par rapport à ibrutinib sur le critère principal de réponse complète ou de très bonne réponse partielle.

➔ Conclusion

La Commission, remettant en cause la pertinence du périmètre d'accès précoce demandé par le laboratoire, précise qu'il existe des traitements appropriés en 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans la maladie de Waldenström, la situation ciblée par l'accès précoce restant à démontrer.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

BRUKINSA (zanubrutinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

BRUKINSA (zanubrutinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. Il existe une autre molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), l'ibrutinib (IMBRUVICA) ayant l'AMM dans la

macroglobulinémie de Waldenström en monothérapie et en association au rituximab, mais qui est prise en charge par la solidarité nationale uniquement en monothérapie chez les patients ayant reçu un traitement antérieur. L'indication sollicitée pour l'accès précoce pour BRUKINSA (zanubrutinib) vise les patients inéligibles à IMBRUVICA (ibrutinib).

4.5.2 Données disponibles

Le rapport de synthèse d'ATU n'était pas disponible au moment de l'examen du dossier par la Commission. Au 01/12/2021, 18 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, parmi lesquels 3 patients avaient déjà bénéficié de BRUKINSA (zanubrutinib) dans le cadre de l'ATU nominative. Le laboratoire a précisé que la totalité des patients étaient en rechute, et avaient précédemment reçu de l'ibrutinib. Au 25/01/2022, 33 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte.

Les données disponibles sont issues de l'étude de phase III pivotale ASPEN.

4.5.2.1 Efficacité

Méthode

L'étude ASPEN est une étude de phase III, randomisée de supériorité versus IMBRUVICA (ibrutinib) en ouvert, chez des patients adultes atteints d'une maladie de Waldenström, naïfs de tout traitement ou en rechute/réfractaire (R/R) après un traitement antérieur (association rituximab, chimiothérapies).

Le critère de jugement principal était la réponse complète (RC) ou la TBRP (très bonne réponse partielle). Pour l'ensemble des critères de jugement secondaires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha, leur analyse et résultats ne sont qu'exploratoires. Parmi ces critères, il y avait notamment : le taux de réponse majeure, la durée de réponse, la survie sans progression.

Résultats

Au total, 201 patients ont été inclus : 102 dans le groupe zanubrutinib et 99 dans le groupe ibrutinib. L'âge médian était de 70 ans, et 66% environ des patients étaient des hommes. La majorité des patients étaient R/R (37 patients soit 18,4% étaient naïfs de tout traitement).

Dans la population R/R (sous-population ITT), la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib n'a pas été mise en évidence avec une proportion de patients avec une RC ou une TBRP de 28,9% IC_{95%} [19,5, 39,9] dans le groupe zanubrutinib versus 19,8% IC_{95%} [11,7, 30,1] dans le groupe ibrutinib, soit une différence entre les deux groupes de 10,7% non statistiquement significative (IC_{95%} : [-2,5% ; 23,9%], NS)⁸.

Dans la population ITT globale, la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib n'a pas non plus été mise en évidence, avec une proportion de patients avec une RC ou une TBRP de 28,4% IC_{95%} [19,9, 38,2] dans le groupe zanubrutinib versus 19,2% IC_{95%} [12,0, 28,3] dans le groupe ibrutinib soit une différence non statistiquement significative de 10,2% (IC_{95%} : [-1,5% ; 22,0%], NS).

Cette étude n'ayant pas atteint son objectif principal de démonstration d'une supériorité du zanubrutinib versus l'ibrutinib, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont décrits à titre informatif et ne peuvent être considérés comme démonstratifs :

⁸ Une analyse post-hoc a été réalisée sur le critère de jugement principal. Une non-infériorité est suggérée : « la limite inférieure de l'IC_{95%} pour la différence des taux de RC/TBRP entre zanubrutinib et ibrutinib évalués par le CRI était de -2,5% (IC_{95%} : [-2,5 ; 23,9]), soit à un niveau supérieur à la borne de non-infériorité prédéfinie de -4,5% qui avait été déterminée »

- Le taux de réponse majeure n'était pas significativement différent entre le groupe zanubrutinib et le groupe ibrutinib (-3,5% (IC_{95%} : [-16% ; 9%]) dans la sous-population ITT, et -0,5% (IC_{95%} : [-12,2 ; 11,8]) dans la population ITT) ;
- Les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes après un suivi médian de 19 mois.

4.5.2.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues de l'étude de phase III ASPEN, mais également issues d'autres études ayant évalué le zanubrutinib dans la maladie de Waldenström et d'autres hémopathies de la lignée B.

Les données ci-après correspondent à la cohorte 1 comparative de l'étude ASPEN, avec un suivi médian de 30,82 mois pour le groupe zanubrutinib et de 31,28 mois pour le groupe ibrutinib.

Dans la cohorte 1, les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe zanubrutinib ont été les infections respiratoires hautes (n=31 ; 30,7%), la neutropénie (n=26 ; 26,7%), la fatigue (n=25 ; 24,8%), les diarrhées (n=22 ; 21,8%), la constipation, la fièvre et la toux (n=17 ; 16,8% chacun), et l'épistaxis (n=16 ; 15,8%).

Dans le groupe ibrutinib, il s'agissait des diarrhées (n=33 ; 33,7%), infection respiratoire haute (n=31 ; 31,6%), spasme musculaire (n=27 ; 27,6 %), contusion (n=25 ; 25,5 %), hypertension (n=21 ; 21,4 %), l'épistaxis, œdème périphérique, arthralgie (n=20 ; 20,4% chacun), la fatigue (n=19 ; 19,4%) et la pneumonie (n=15 ; 15,3%).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents dans le groupe zanubrutinib ont été la neutropénie (n=22 ; 21,8%), la diarrhée et la fatigue (n=11 ; 10,9%), la contusion (n=10 ; 9,9%)

Dans le groupe ibrutinib, il s'agissait des diarrhées (n=26, 26,5%), la contusion (n=23 ; 23,5%), les infections respiratoires hautes (n=15 ; 15,3%), l'épistaxis, l'hypertension et la fibrillation atriale (n=15 ; 15,3% pour chacun).

Un total de 13 patients (12,9%) du groupe zanubrutinib et 22 patients (22,4%) du groupe ibrutinib ont vu leur dose de traitement diminuer à cause de la survenue d'un EI lié au traitement.

Les événements indésirables liés au traitement de grade 3 ou plus ont été rapportés pour :

- 36,6% des patients du groupe zanubrutinib dont les plus fréquents étaient la neutropénie (n=15 ; 14,9%), l'hypertension (n=5 ; 5,0%), la thrombopénie (n=6 ; 5,9%) et l'anémie (n=6 ; 5,9%) ;
- 48,0% des patients du groupe ibrutinib dont les plus fréquents étaient l'hypertension (n=10 ; 10,2%), la neutropénie (n=7 ; 7,1%), la fibrillation atriale (n=5 ; 5,1%) et la pneumonie (n=3 ; 3,1%).

Les événements indésirables graves liés au traitement ont été rapportés pour :

- 17,8% des patients du groupe zanubrutinib dont les plus fréquents étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile (n=2 ; 2,0% pour chacun) ;
- 25,5% des patients du groupe ibrutinib dont les plus fréquents étaient la pneumonie (n=5 ; 5,1%) et la fibrillation atriale (n=4 ; 4,1%).

Il a été rapporté 7 décès dans le groupe ibrutinib (7,1 %) versus 6 décès (5,9 %) dans le groupe zanubrutinib. Un événement indésirable fatal a été rapporté dans le groupe zanubrutinib (cardiomégalie) versus 4 patients (4,1 %) dans le groupe ibrutinib (cause inconnue, deux cas de sepsis, attaque cardiaque).

Les événements indésirables qui ont été rapportés comme raison principale de l'arrêt du traitement :

- par zanubrutinib pour 5 patients (5%) étaient une cardiomégalie, une hémorragie sous-durale, une neutropénie, une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et un myélome ;
- par ibrutinib pour 15 patients (15,3%) étaient la fibrillation atriale (n=2), la pneumonie, le sepsis (n=2), une leucémie myéloïde chronique, un infarctus du myocarde, une hémorragie péricardique, une atteinte pulmonaire interstitielle, une pneumonie, une fibrose pulmonaire, un décès, une anémie hémolytique, une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et une hépatite.

Événements indésirables d'intérêts

Dans la cohorte 1, l'incidence cumulée de la fibrillation/flutter auriculaire (FA), y compris les EIG et les EI de grade ≥ 3 , était de 5 (5,0%) patients traités par zanubrutinib et 18 (18,4%) patients traités par ibrutinib ont rapporté au moins 1 occurrence de FA liée ou non.

Les épisodes de fibrillation auriculaire liés au traitement sont survenus chez 1 patient (1%) dans le groupe zanubrutinib versus 15 patients (15,3%) dans le groupe ibrutinib.

L'incidence cumulative de l'hypertension était de 22 (22,4 %) patients traités par zanubrutinib versus 14 (13,9 %) patients traités par l'ibrutinib, qui ont signalé au moins 1 événement d'hypertension.

L'incidence cumulée des hémorragies était de 59 (60,2%) événements chez les patients traités par ibrutinib versus 56 (55,4%) chez les patients traités par zanubrutinib. La plupart des hémorragies étaient de grade 1 ou 2 et concernaient la peau ou les muqueuses (contusion, purpura, pétéchies, épistaxis, hématurie). Une hémorragie majeure (définie comme une hémorragie grave ou de grade ≥ 3 , quel que soit le site, ou une hémorragie du système nerveux central, quel que soit le grade) a été rapportée chez 10 (10,2%) patients traités par ibrutinib, et 7 (6,9%) patients traités par zanubrutinib. Une hémorragie majeure ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement a été rapportée chez 1 patient traité par ibrutinib (hémopéricarde) et 1 patient traité par zanubrutinib (hémorragie sous-durale).

Au moins une infection a été signalée chez 74 (75,5%) patients traités par ibrutinib et 75 (74,3%) patients traités par zanubrutinib.

Dans la cohorte 1, 16 (16,3%) patients traités par ibrutinib et 33 (32,7%) patients traités par zanubrutinib ont rapporté au moins 1 occurrence d'une neutropénie de tout grade (incluant les termes préférés neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile et/ou septicémie neutropénique) liée ou non. Une ou plusieurs neutropénies de grade ≥ 3 liées ou non ont été rapportées chez 9 (9,2%) patients traités par ibrutinib et 24 (23,8%) patients traités par zanubrutinib. Six patients (5,9%) ont signalé une neutropénie grave, tous dans le groupe zanubrutinib.

Quatre (4) patients (4,0%) traités par zanubrutinib ont signalé la survenue d'une neutropénie fébrile contre aucun chez les patients traités par l'ibrutinib.

Aucune donnée d'utilisation issue de l'ATU de cohorte n'était disponible au moment de l'examen du dossier par la Commission.

4.5.3 Plan de développement

Deux études cliniques sont en cours dans d'autres indications, avec une disponibilité des données prévue respectivement pour 2022 et 2025 :

- une étude d'interaction médicamenteuse entre zanubrutinib et des inhibiteurs du CYP3A ;
- une étude non randomisée évaluant le profil à long terme de zanubrutinib (en monothérapie ou en association) dans des tumeurs malignes à cellules B.

Dans l'indication de l'AMM, les résultats finaux de l'étude pivotale de phase III ASPEN / BGB-3111-302 sont attendus pour février 2022.

4.5.4 Conclusion

Au total, compte tenu,

- de l'absence de démonstration de supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib (absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes) sur le critère de jugement principal, à savoir la réponse complète ou la très bonne réponse partielle dans l'étude de phase III ayant évalué l'efficacité de BRUKINSA (zanubrutinib) versus IMBRUVICA (ibrutinib) ;
- de la réalisation d'une étude en ouvert non justifiée, même si un comité de revue indépendant a évalué les réponses en aveugle pour l'analyse principale ;
- de l'inclusion d'une population hétérogène, avec des résultats disponibles majoritairement en situation de rechute ou réfractaire (soit 164 patients, 81,6 %) ;
- du choix du critère de jugement principal qui n'apparaît pas comme étant le critère de jugement le plus cliniquement pertinent ; malgré le fait qu'il s'agisse d'une maladie indolente, la survie sans progression en tant que critère de jugement principal aurait été plus pertinent ; or les résultats de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement secondaires non hiérarchisés) n'étaient pas exploitables ;
- de la transposabilité de ces résultats à la pratique étant donné que la sous-population éligible à un traitement par BRUKINSA (zanubrutinib) dans le cadre de cet accès précoce, qui serait à la fois non éligible à une chimio-immunothérapie, dont les divers protocoles disponibles de profils différents ne sont pas tous considérés comme étant intensifs, ainsi qu'à l'autre inhibiteur de BTK, IMBRUVICA (ibrutinib), reste à démontrer. Chez les patients fragiles, il est important de réfléchir à la mise en place d'un traitement systémique efficace et bien toléré, en prenant en compte l'amélioration ou au minima l'absence de dégradation de la qualité de vie ;
- des incertitudes sur le profil de tolérance cardiovasculaire du zanubrutinib, avec un recul limité à un peu plus de 2 ans, au regard de la survenue de fibrillation/flutter auriculaire qui apparaît moins fréquente dans le groupe zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib alors que l'étude a exclu les patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement active ou un allongement de l'intervalle QTcF >480 ms ; à noter que le plan de gestion des risques du zanubrutinib comporte comme risque important potentiel l'arythmie cardiaque, principalement fibrillation/flutter auriculaire et son RCP comporte également une mise en garde relative à la survenue de fibrillation et flutter auriculaire.
- Et d'un plan de développement non adapté, ne présentant des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans l'indication revendiquée par l'industriel.

Critères présumant le caractère innovant

☐ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients

☐ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☐ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, BRUKINSA (zanubrutinib) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) est destinée à traiter une sous-population de patients atteints de la maladie de Waldenström qui est une maladie grave, rare et invalidante. Cette maladie représente 1 à 2% des hémopathies malignes B. La survie sans progression avant passage à un autre traitement est de l'ordre de 2 à 5 ans.
- ➔ Il existe des traitements appropriés en 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans la sous-population de patients atteints de la maladie de Waldenström.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée car il existe des traitements appropriés.
- ➔ BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'être innovant puisqu'il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients dans la mesure où l'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du zanubrutinib *versus* ibrutinib, sur un critère de jugement (réponse complète ou très bonne réponse partielle) n'apparaissant pas comme étant le critère de jugement le plus cliniquement pertinent. L'absence de donnée robuste sur la survie sans progression ou la survie globale ainsi que la transposabilité non assurée à la situation précise de cette demande d'accès précoce dont l'existence reste à démontrer sont à souligner. Par ailleurs, le plan de développement est non adapté pour étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans l'indication revendiquée par l'industriel.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) :

- qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants, ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib,
- ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 10/12/2021 Date d'examen et d'adoption : 02/02/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui

Présentations concernées	BRUKINSA 80 mg, gélule Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 302 423 9 1)
Demandeur	BEIGENE
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2021 Plan de gestion des risques ATU nominatives à partir de mai 2021, puis ATU de cohorte depuis le 30/06/2021.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L01EL03 Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton