

Décision n°2023.0209/DC/SEM du 8 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 juin 2023.

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 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BeiGene France pour la spécialité BRUKINSA, reçue le 6 mars 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 16 mars 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 16 mars 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 mars 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BRUKINSA, dans l'indication « en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 », 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 :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où les LZM ne représentent qu'environ 5 à 15 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans le monde occidental associé au fait que les patients en rechute ou réfractaire ont une survie médiane de 3 à 5 ans
- Il existe des traitements appropriés dans cette indication :
 - o La spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) qui est également un inhibiteur du BTK, et le lénalidomide, bien que hors AMM, sont utilisés en pratique courante dans le cadre d'un LZM après un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 ;
 - o le rituximab (anticorps anti CD20), bien que hors AMM, est disponible et recommandé dans le cadre de l'indication revendiquée en cas de rechute tardive ;
- Ce médicament n'est pas présumé innovant. En effet, bien que le besoin médical soit insuffisamment couvert, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où l'étude de

phase III à venir est en association au rituximab et non en monothérapie comme indiqué dans l'AMM. Il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients étant donné que le rituximab ainsi que les inhibiteurs de BTK tel que l'ibrutinib sont recommandés et utilisés en pratique courante (hors AMM), et qu'il n'est pas possible de positionner BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à ces produits au regard des données actuellement disponibles (phase II non comparative).

- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe pour cette indication des traitements appropriés à savoir IMBRUVICA (ibrutinib) et le rituximab.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés 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

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 juin 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zanubrutinib

BRUKINSA 80 mg

Gélule

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 24 mai 2023

- Lymphome de la Zone Marginale (LZM)
- Adulte

Synthèse

Avis **défavorable** à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où les LZM ne représentent qu'environ 5 à 15 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans le monde occidental associé au fait que les patients en rechute ou réfractaire ont une survie médiane de 3 à 5 ans.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- La spécialité IMBRUVICA (ibrutinib), qui est également un inhibiteur du BTK, bien que hors AMM, est actuellement recommandée et utilisée en pratique courante dans le cadre d'un LZM après un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 avec un niveau de preuve comparable à BRUKINSA (zanubrutinib) ;
- Le rituximab (anticorps anti CD20), bien que hors AMM, est disponible et recommandé dans le cadre de l'indication revendiquée.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés à savoir IMBRUVICA (ibrutinib) et le rituximab pour cette maladie grave, rare et invalidante.

BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, gélule, dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. En effet, bien que le besoin médical soit insuffisamment couvert, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où l'étude de phase III à venir est en association au rituximab et non en monothérapie comme indiqué dans l'AMM. Concernant la modalité de prise en charge, le rituximab ainsi que les inhibiteurs de BTK tel que l'ibrutinib sont recommandés et utilisés en pratique courante (hors-AMM), mais il n'est pas possible de positionner ces produits par rapport à BRUKINSA (zanubrutinib) au regard des données actuellement disponibles (phase II non comparative). Il ne s'agit donc pas d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude non comparative de phase II (MAGNOLIA)	8
3.2.2 Etude de comparaison indirecte	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	13
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence AP	14
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2 Absence de traitement approprié	14
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	14
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5 Recommandations	15

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	zanubrutinib (L01EL03)
Présentations concernées*	BRUKINSA 80 mg, gélules – B/1 flacon de 120 gélules (CIP : 34009 302 423 9 1)
Laboratoire	BeiGene France Sarl
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 dans la maladie de Waldenström (MW). Extension d'indication dans le lymphome de la zone marginale (objet du présent dossier) : 28/10/2022 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : oncologie ou médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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). Le traitement par BRUKINSA doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Information au niveau international	La spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) : – Dispose d'une AMM aux Etats-unis depuis le 14/09/2021 dans l'indication « Relapsed or refractory (R/R) marginal zone lymphoma (LZM) who have received at least one anti-CD20-based regimen) » – est prise en charge en Allemagne et au Luxembourg ; – est en cours d'évaluation au Danemark, en Espagne et en Italie.
Autres indications de l'AMM	BRUKINSA (zanubrutinib) est également indiqué : « En monothérapie est indiqué 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. En monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)

- Date d'examen et adoption : 24 mai 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) sont des hémopathies malignes survenant surtout chez des patients âgés et ayant un pronostic favorable (la survie nette standardisée est de 96% à 1 an et de 88% à 5 ans avec une très légère différence en fonction du sexe)¹. La survenue d'un LZM est liée à la multiplication incontrôlée de lymphocytes B anormaux dans une localisation organique ou ganglionnaire.

Il n'existe pas un LZM mais plusieurs lymphomes de la zone marginale classés en trois entités (sous-types) selon la localisation anatomique de la prolifération anormale initiale² : extra-ganglionnaire (LZME, incluant le type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)), splénique (LZMS), et ganglionnaire (LZMG).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La présentation de la maladie et l'impact des symptômes cliniques pour le patient peuvent ainsi varier considérablement en fonction des sous-types :

- Le LZME est associé à des symptômes corrélés à l'atteinte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Les patients atteints de LZME gastrique peuvent se présenter avec des symptômes de reflux gastro-œsophagien, d'anorexie, de douleur ou d'inconfort épigastrique³. Les patients dont le LZME se situe au niveau de l'intestin grêle peuvent souffrir de diarrhée intermittente, de douleurs abdominales et de symptômes liés à la malabsorption⁴.
- Le LZMS pour lequel une prolifération est observée dans les follicules lymphoïdes secondaires de la rate. Les symptômes présents sont généralement une splénomégalie, une lymphocytose et une cytopénie (anémie et thrombocytopénie)^{5,6}. La moelle osseuse est fréquemment atteinte lors de stade disséminé de la maladie. En outre, environ 20% des patients présentent des manifestations auto-immunes, notamment une anémie hémolytique auto-immune, une thrombocytopénie immunitaire, une maladie des agglutinines froides⁷.
- Le LZMG pour lequel une prolifération est observée dans les ganglions lymphatiques. La présentation clinique ressemble à celle d'autres lymphomes ganglionnaires indolents tels que le lymphome folliculaire (LF). Des symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids non intentionnelle) ou une cytopénie sont présents uniquement chez une minorité de patients.

¹ [Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome de la zone marginale \(santepublique-france.fr\)](https://survie.cancer.fr/fr/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-lymphome-de-la-zone-marginale)

² Swerdlow SH et al. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Blood*;2016;127(20):2375-2390.

³ Juárez-Salcedo LM. Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment *Cancer Control*. 2018;25(1).

⁴ Kinkade Z et al. Ileal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting with small bowel obstruction: a case report. *Diagnostic Pathology* 2015;10:105.

⁵ Iannitto E et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. *Cancer* 2004;101(9):2050-2057.

⁶ Zucca E. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 2016;127(17):2082-2092.

⁷ Cheah CY et al. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *Haematologica* 2022;107(1):35-43

Épidémiologie

Les LZM, selon les recommandations ESMO⁸, représentent environ 5 à 15 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans le monde occidental. D'après les données de Santé Public France, le taux d'incidence, en 2018, est estimé à 2 790 nouveaux cas de LZM par an en France dont 1 457 cas chez l'homme et 1 333 cas chez la femme¹. Les LZME représentent environ les deux tiers et peuvent survenir dans n'importe quel site extranodal. Le LZMS représente environ 20 % et le LZMG moins de 10 % des cas. Globalement, l'incidence semble avoir augmenté au cours des deux dernières décennies (en raison potentiellement d'un meilleur diagnostic pathologique), malgré une diminution de l'incidence des LZM gastriques associées à *Helicobacter pylori*⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

L'instauration d'un traitement de première ligne dans le LZM est guidée par plusieurs critères dont l'association avec un pathogène infectieux tel que *Helicobacter pylori* (dans le cas du LZME localisé dont la prise en charge débutera par l'éradication du pathogène concerné), la présence de symptômes (les patients asymptomatiques sont généralement mis sous surveillance active uniquement, et ce indépendamment du stade de la maladie), la localisation, le stade (selon la classification de Lugano), l'état général et l'âge du patient⁸.

D'après les recommandations européennes de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) datant de 2020⁸, et du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) mises à jour en novembre 2021⁹, le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) du lymphome de la zone marginale repose :

- Dans le cadre d'un LZME, sur une éradication d'*Helicobacter Pylori* si une infection est avérée. En cas de lymphome localisé, la radiothérapie localisée est la thérapie standard de première ligne. Dans le cas d'un lymphome symptomatique disséminé, un traitement par chimio-immunothérapie à base de rituximab en monothérapie ou en association est envisagé (R-chlorambucil, R-bendamustine, R-lénalidomide et R-CHOP¹⁰).
- Dans le cadre d'un LZMS, sur une immunothérapie à base de rituximab en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab (stade symptomatique disséminé, présence des signes de transformations de haut grade ou inefficacité du rituximab en monothérapie) si un traitement systémique est nécessaire. Enfin dans certaines situations une splénectomie peut être réalisée.
- Dans le cadre d'un LZMG, si celui-ci est localisé alors une radiothérapie est recommandée. Si la pathologie est à un stade symptomatique, une chimio-immunothérapie à base de rituximab (R-CVP¹¹ ou R-CHOP) est envisagée comme traitement standard.

Selon les recommandations de l'ESMO 2020⁸ **les traitements de deuxième ligne ou plus** (indication d'intérêt), sont constitués de plusieurs options thérapeutiques :

- Si un traitement systémique est nécessaire, la chimio-immunothérapie peut être répétée après de longues rémissions initiales (≥ 24 mois), de plus la chimio-immunothérapie peut être modulée au regard de l'état du patient. La chimio-immunothérapie par rituximab reste généralement active en cas de rechute d'un LZMS,

⁸ Zucca E et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*: 2020;31(1):17-29.

⁹ [NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021 in: Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 19 Issue 11 \(2021\) \(jnccn.org\)](#)

¹⁰ R-CHOP : Rituximab en association au cyclophosphamide, au chlorhydrate de doxorubicine, à la vincristine et la prednisolone.

¹¹ R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone

- La radiothérapie peut être envisagée pour les patients atteints de LZM présentant des rechutes localisées,
- La transplantation autologue (allogreffe) peut être envisagée chez des patients en bonne santé présentant une rechute cliniquement agressive,
- L'inclusion dans des études cliniques est recommandée,
- Les recommandations récentes américaines du NCCN (2023)¹², retiennent comme option préférée l'ibrutinib et l'acalabrutinib et gardent une place comme autre option à une chimiothérapie par CHOP ou CVP associée à l'obinutuzumab.

L'ibrutinib en monothérapie validé par la FDA dans l'indication du traitement d'un LZM après au moins une ligne de traitement par anti-CD20 et le copanlisib, un inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), non validé par la FDA dans cette indication, sont considérés comme des options thérapeutiques selon l'ESMO⁸ dans l'indication revendiquée, et en particulier pour les patients présentant des rémissions de courte durée après une chimio-immunothérapie à base de rituximab.

➔ Traitements médicamenteux

Chez les patients atteints de LZM qui ont reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent (CCP) ayant une AMM dans une indication superposable à celle de BRUKINSA (zanubrutinib) en France. Néanmoins les recommandations récentes préconisent les inhibiteurs de BTK notamment l'ibrutinib, dont l'utilisation en pratique courante est confirmée par des avis d'experts.

A noter que :

- l'ibrutinib possède une AMM aux Etats-Unis pour le traitement des patients adultes atteints de LZM qui ont reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20, mais il ne dispose pas d'une AMM en Europe dans l'indication concernée.
- le copanlisib, qui a fait l'objet d'un développement concomitant avec BRUKINSA (zanubrutinib), a eu sa demande d'AMM en Europe retirée par le laboratoire¹³.

➔ Traitements non-médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée, au regard des recommandations de l'ESMO, chez des patients en bonne santé présentant une évolution agressive de la maladie.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par les alternatives disponibles.

¹² extension://elhekieabhbkmcefcobjddigjcaadp/https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

¹³ Bayer. European Medicines Agency. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Aliqopa (copanlisib).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription au titre du droit commun et d'accès précoce de BRUKINSA (zanubrutinib) repose sur :

- Une étude de phase II MAGNOLIA (BGB-3111-214), mono-bras, non comparative, réalisée chez 68 patients atteints d'un LZM et précédemment traités par un anticorps anti-CD20 ; dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du zanubrutinib dans le LZM chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 ;
- Une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) ayant pour objectif de comparer les effets du zanubrutinib à ceux de l'ibrutinib ou du rituximab ;

Une étude de phase I/II (AU003), mono-bras avec escalade de dose et extension de cohorte visant à étudier la sécurité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité antitumorale du zanubrutinib chez des patients atteints d'une tumeur maligne à cellules B. Cette étude ne sera pas présentée dans le cadre de cette évaluation suite au caractère non comparatif, au *design* de recherche de dose de BRUKINSA (zanubrutinib) et à l'inclusion de patients non concernés par l'indication d'intérêt.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude non comparative de phase II (MAGNOLIA)

Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, mono-bras, chez des patients atteints de LZM en rechute ou réfractaires après au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de BRUKINSA (zanubrutinib) dans le cas d'un LZM en rechute ou réfractaire, mesurée par le taux de réponse globale (TRG) conformément à la classification de Lugano.

Traitements reçus et schéma d'administration

L'étude était composée d'une phase initiale de dépistage (jusqu'à 35 jours), d'une phase de traitement (mono-bras) et d'une phase de suivi :

- **Phase de traitement** : tous les patients ont été traités par 160 mg de zanubrutinib par voie orale deux fois par jour (deux gélules de 80 mg par voie orale deux fois par jour) jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement au traitement ou arrêt de l'étude.
- **Phase de suivi** : l'ensemble des patients qui ont arrêté définitivement BRUKINSA (zanubrutinib) ont une visite de suivi de sécurité 30 jours après la dernière dose pour recueillir les événements indésirables (EI). Des visites de suivi à long terme ont été effectuées toutes les 24 semaines après la dernière dose de BRUKINSA (zanubrutinib) jusqu'au retrait du consentement, à la perte de suivi, au décès ou à l'arrêt de l'étude.

Concernant les traitements concomitants, ceux interdits comprenaient toute thérapie anticancéreuse, y compris la chimiothérapie, les produits biologiques, l'immunothérapie, la thérapie expérimentale, la radiothérapie et les médicaments à base de plantes à visée anticancéreuse. L'utilisation chronique de corticostéroïdes systémiques n'était pas autorisée, sauf en cas de remplacement des glandes surrénales.

Critère de jugements

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal de l'étude est le taux de réponse globale (TRG), défini comme la proportion de patients obtenant une meilleure réponse globale, soit une réponse partielle (RP), soit une réponse complète (RC) (selon les critères de la classification de Lugano 2014¹⁴ pour le lymphome non hodgkinien (LNH)), telle que déterminé par le CRI.

L'hypothèse statistique préspecifiée au protocole prévoyait un taux de succès à partir de 30% pour le critère de jugement principal.

Critère de jugement secondaire

Les critères de jugements secondaires étaient, notamment :

- La survie sans progression (SSP) déterminée par le CRI et par l'investigateur ;
- La survie globale (SG) ;
- La durée de la réponse déterminée par le CRI et par l'investigateur ;

On retrouve également le TRG déterminé par l'investigateur, Le délai de réponse déterminé par le CRI et l'investigateur, le délai avant l'échec du traitement, le délai jusqu'à la prochaine ligne de traitement pour le LZM, l'évaluation des résultats rapportés par les patients (QLQ-C30 et EQ-5D-5L), la détermination de la sécurité de BRUKINSA (zanubrutinib) et la détermination des paramètres pharmacocinétiques de BRUKINSA (zanubrutinib).

Population de l'étude

Les patients adultes inclus dans l'étude avaient plus de 18 ans avec un diagnostic de LZM confirmé histologiquement ayant déjà été traités par une ou plusieurs lignes de traitement, y compris au moins un traitement à base d'un anticorps anti-CD20 (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie). A noter que les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires ou pulmonaires, une transformation connue en lymphome agressif, ou bénéficié d'un traitement antérieur à base d'inhibiteur de BTK ont été exclus de l'étude. Enfin, un critère d'exclusion particulier à la France a été ajouté par l'intermédiaire de l'amendement 2, les patients dont la fraction d'éjection du ventricule gauche était < 45% sont exclus de l'étude.

Au total, 68 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian des patients était de 70 ans (allant de 37 à 95 ans) ; 27,9 % des patients avaient plus de 75 ans. Le pourcentage d'hommes et de femme était similaire avec respectivement 52,9 % et 47,1 %. Le statut ECOG était en majorité de 0 (57,4 %), suivi de 35,3 % des patients ayant un score de 1 et 7,4 % un score de 2. Quatorze (20,6 %) patients avaient des antécédents de troubles cardiaques. Vingt-cinq (36,8 %) patients avaient des antécédents de troubles vasculaires dont la plupart étaient hypertendus (21 [30,9 %] patients). Sept patients avaient des antécédents de troubles hépatobiliaires, dont une cholécystite (4 patients) et une cholélithiase, un kyste hépatique, une fonction hépatique anormale et une stéatohépatite (1 patient chacun).

Le délai médian entre le diagnostic initial du LZM et le début de l'étude était de 61,45 mois (de 2,0 à 353,6 mois). Les sous-types comprenaient : le LZM extranodale qui représentait 38,2 % des patients, le LZM ganglionnaire avec 38,2 % des patients, le LZM splénique pour 17,6 % et un sous-type inconnu est retrouvé chez 5,9 % des patients. Le délai médian entre le dernier traitement antérieur et le début de l'étude était de 20,62 mois (allant de 1,0 à 176,6 mois).

¹⁴ [Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification - Cheson - Chinese Clinical Oncology \(amegroups.com\)](http://amegroups.com)

Le nombre médian de thérapies systémiques antérieures était de 2 (1 à 6). L'intégralité des patients ont reçu au moins un traitement antérieur comprenant des thérapies dirigées contre le CD20. Au total, 26,5 % ont reçu 2 lignes de traitements antérieur, 27,9 % des patients ont reçu ≥ 3 traitements systémiques antérieures. Le traitement antérieur le plus fréquent était une immunochimiothérapie à base de rituximab (88,2 %). Une radiothérapie antérieure a été reçue chez 22,1 % des patients. Quatre patients avaient déjà subi une greffe de cellules souches.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date de l'analyse (gel de base du 31 mai 2022), la durée médiane du suivi de l'étude était de 28,04 mois (de 1,64 à 32,89 mois).

Le TRG évalué par le comité de revue indépendant (CRI) a été de 68,2 % et avec un taux de réponse complète de 25,8 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaire d'intérêts sans gestion du risque alpha

– Survie sans progression (SSP) évalué par le CRI

Le taux estimé de SSP a été de 70,9 % à 24 mois. A 30 mois de suivi, la médiane de la SSP n'était pas atteinte.

– Durée de réponse estimée par le CRI

La durée médiane de suivi pour la durée de la réponse était de 23,36 mois. La durée de réponse médiane évaluée par le CRI n'a pas été atteinte.

– Survie Globale

A 30 mois de suivi, le taux de survie global a été de 80,6 %.

Avec un suivi médian de 28,68 mois, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études MAGNOLIA sans comparaison. De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude de comparaison indirecte

Objectif de l'étude

Le laboratoire a fourni des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) non ancrée pour comparer l'effet du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib ou le rituximab. Cette étude n'a pas été publiée. L'analyse inclut des données issues de six études : MAGNOLIA, BGB-3111/AU-003 (études de phase II ou I/II) pour le traitement étudié, l'étude PCYC-1121 (étude de phase II) pour l'ibrutinib et les études AUGMENT et CHRONOS-3 (études de phase III) pour le rituximab.

Les critères d'efficacité évalués ont été : le taux de réponse global évalué par un comité de révision indépendant (TRG-CRI), la survie sans progression évaluée par un comité de révision indépendant (SSP-CRI) et la survie globale (SG).

L'étude de comparaison indirecte présente cependant quelques limites méthodologiques telles que :

- les quatre covariables utilisées (nombre de lignes antérieures, sous-types MALT (nodal versus splénique), réfractaire/en rechute et l'âge des patients ≥ 65 ans) représentent les seuls facteurs pronostiques ou modificateurs d'effet majeurs qui ont été retenus au final sur la quinzaine définie par les experts (ce que semble contredire les quasi non-modifications des courbes de survie sans événement après pondération). L'absence de facteur de confusion résiduelle ne peut être écartée ;
- la précision de ces comparaisons est limitée par la taille des effectifs des études avec notamment pour la comparaison avec le rituximab un ESS (*Effectif sample size*) de 39 patients (45% de l'échantillon initial) et un groupe contrôle de 29 patients.
- l'inclusion d'études avec des populations hétérogènes notamment en termes de nombre de lignes antérieures de traitement et de pourcentage de patients réfractaires.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques ci-dessus aucune conclusion formelle de peut être tirée de cette étude de comparaison indirecte, et les résultats ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Etude MAGNOLIA

Les données de tolérance présentées sont celles issues de la population de l'étude MAGNOLIA (n = 68) lors du gel de base du 31/05/2022.

Les **effets indésirables (EI) les plus fréquents** signalés chez ≥ 10 % des patients ont été les suivants : contusion (23,5 %), diarrhée (22,1 %), constipation (17,6 %), pyrexie et arthralgie (14,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (13,2 %), douleurs abdominales et dorsales (11,8 %), toux, nausées et thrombocytopénie (10,3 % chacune).

Les **effets indésirables de grade 3 ou plus** (48,5 %) les plus fréquemment rapportés ont été : la neutropénie (n = 6), la pneumonie COVID-19 (n = 4), la pneumonie (n = 3), la diarrhée (n = 3) et la syncope (n = 3).

Des **EI graves** ont été rapportés chez 30 (41,1 %) patients dont les plus fréquents étaient la pneumonie COVID-19 (n = 4), la pneumonie (n = 3), la pyrexie (n = 3), la syncope (n = 2) et la chute (n = 2) ; tous les autres effets indésirables graves ont été signalés chez 1 patient chacun.

Treize patients sont décédés au cours de l'étude MAGNOLIA. Cinq d'entre eux sont décédés à la suite d'événements indésirables survenus au cours du traitement : 2 étaient dus à des complications de la pneumonie COVID-19, 1 était dû à des complications d'un infarctus du myocarde chez un patient ayant des antécédents de coronaropathie, 1 était dû à une leucémie myéloïde aiguë chez un patient ayant déjà été exposé à un agent alkylant, et 1 était dû à une encéphalopathie septique chez un patient chez qui on avait diagnostiqué un cancer de la vessie et un cancer de la prostate récidivants. Un patient est décédé d'un syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples à la suite de la progression de la maladie et du début d'un nouveau traitement anticancéreux. Dix patients sont décédés plus de 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.

Cinq patients ont présenté des EI entraînant **l'arrêt du traitement** à l'étude dont une pneumonie COVID-19 chez deux patients et un infarctus du myocarde, une pyrexie et une encéphalopathie septique chez un patient de chaque. Les 5 EI n'étaient pas considérés comme liés au BRUKINSA (zanubrutinib) selon l'investigateur.

Les **EI d'intérêt particulier** sont décrits dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Événements indésirables d'intérêt particulier

	BRUKINSA (zanubrutinib)	
	N = 68 n (%)	
	Tous grades	Grade ≥ 3
Patients ayant eu un EI d'intérêt particulier	54 (79,4)	23 (33,8)
Infections	38 (55,9)	15 (22,1)
Hémorragie	28 (41,2)	1 (1,5)
Thrombocytopénie	11 (16,2)	3 (4,4)
Neutropénie	11 (16,2)	8 (11,8)
Deuxième tumeur maligne primaire ¹⁵	5 (7,4)	3 (4,4)
Anémie	4 (5,9)	2 (2,9)
Hypertension	4 (5,9)	2 (2,9)

Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de BRUKINSA (zanubrutinib) (version 2.0, 06/12/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hémorragie
Risques importants potentiels	Arythmie cardiaque, principalement sous forme de fibrillation auriculaire et de flutter. Infections (y compris réactivation de l'hépatite B) Seconde tumeur maligne primaire (autre que le cancer de la peau sans mélanome) Deuxième cancer primitif de la peau autre que le mélanome Interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A Tératogénicité
Informations manquantes	Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou sous dialyse Sécurité à long terme (> 2 ans)

Le laboratoire a fourni quatre PBRER couvrant la période du 14 novembre 2019 au 13 novembre 2022 concernant la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib). Lors du dernier PBRER un signal du syndrome de lyse tumorale (SLT) a été classé comme un risque potentiel.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

¹⁵ Les cancers de la peau constituaient un sous-ensemble des secondes tumeurs malignes primaires. Le carcinome basocellulaire était le seul cancer de la peau signalé chez plus d'un patient.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et/ou le parcours de soin en l'absence de démonstration formelle.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : MAHOGANY / BGB-3111-308 (NCT05100862)	Etude de phase 3, randomisée, mondiale, multicentrique en ouvert, portant sur le zanubrutinib plus rituximab versus légalidomide plus rituximab chez des patients atteints de lymphome de la zone marginale récidivant/réfractaire	Rapport final : 2027

Il est à noter que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se doit de transmettre le rapport d'étude final de l'étude d'efficacité post autorisation (PAES) afin de mieux confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du zanubrutinib chez les patients atteints de LZM récidivant/réfractaire.

4. Discussion

Au total, BRUKINSA (zanubrutinib) a suggéré une efficacité sur le taux de réponse globale (ORR) dans une **étude de phase II (étude MAGNOLIA), non comparative**, menée chez 68 patients adultes atteints d'un lymphome de la zone marginale ultérieurement traité (dont 98,5% par rituximab), avec un **taux de réponse globale** évaluée par un CRI de 68,2%, dont 25,8% de réponse complète.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- L'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la quantité d'effet du traitement par rapport aux alternatives disponibles compte tenu :
 - du *design* non comparatif de l'étude MAGNOLIA (étude de phase II) ;
 - du critère de jugement principal (taux de réponse tumorale) ;
 - de la petite taille des populations étudiées (n = 66) associé à une durée médiane de suivi limitée.
- Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire et du caractère non comparatif de l'étude ;
- Le nombre important de limites associées aux comparaisons indirectes ne permettant pas de déterminer la place de BRUKINSA (zanubrutinib) dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres alternatives (rituximab et ibrutinib) ;

A noter que les résultats d'une étude de phase III comparant BRUKINSA (zanubrutinib) au légalidomide, **tous deux administrés en association avec le rituximab**, chez des patients atteints d'un

lymphome de la zone marginale dont la maladie est réapparue ou n'a pas répondu à un traitement antérieur sont attendus (étude PAES, cf. 3.6 Programme d'études).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où les LZM ne représentent qu'environ 5 à 15 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (LNH) dans le monde occidental associé au fait que les patients présentant une rechute ont une survie médiane de 3 à 5 ans.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- La spécialité IMBRUVICA (ibrutinib), qui est également un inhibiteur du BTK, bien que hors AMM, est actuellement recommandée et utilisée en pratique courante dans le cadre d'un LZM après un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 avec un niveau de preuve comparable à BRUKINSA (zanubrutinib) ;
- Le rituximab (anticorps anti CD20), bien que hors AMM, est disponible et recommandé dans le cadre de l'indication revendiquée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés à savoir IMBRUVICA (ibrutinib) et le rituximab pour cette maladie grave, rare et invalidante.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, gélule, dans l'indication considérée n'est pas susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. En effet, bien que le besoin médical soit insuffisamment couvert, le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté dans la mesure où l'étude de phase III à venir est en association au rituximab et non en monothérapie comme indiqué dans l'AMM. Concernant la modalité de prise en charge, le rituximab ainsi que les inhibiteurs de BTK tel que l'ibrutinib sont recommandés et utilisés en pratique courante (hors-

AMM), mais il n'est pas possible de positionner ces produits par rapport à BRUKINSA (zanubrutinib) au regard des données actuellement disponibles (phase II non comparative). Il ne s'agit donc pas d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication « BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20. ».

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.