



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**1. BRUKINSA 80 mg (LZM) (zanubrutinib) (CT-20231) BEIGENE FRANCE -
Audition - Extension d'indication**

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On passe à l'audition BRUKINSA, puisque le laboratoire est présent.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Murielle Foist, Catherine Thieblemont, Richard Delarue, Ezgi Tasdemir rejoignent la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour Mesdames et Messieurs du laboratoire BEIGENE. Désolé pour ce gros retard qu'on a pris au cours de la journée. Vous avez demandé une audition concernant votre spécialité BRUKINSA, dans le lymphome de la zone marginale. Nous allons écouter, dans un premier temps, notre chef de projet qui fait un résumé du projet d'avis qui vous a été envoyé. Ensuite, vous aurez un temps d'audition où l'on vous écouterait, suivi d'un temps d'échange. Je laisse la parole au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais faire un bref rappel. Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous recevons le laboratoire BEIGENE, pour son inscription au titre du droit commun de la spécialité BRUKINSA, le zanubrutinib en gélules, sur la liste des spécialités agréées en ville et à l'hôpital, dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints dans lymphome de la zone marginale, ayant reçu au moins un traitement intérieur à base d'anticorps anti-CD20.

Pour rappel, la Commission a octroyé, lors de l'examen du 7 juin 2023, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Les précédentes conclusions de la CT avaient été motivées par l'impossibilité de tirer des conclusions formelles sur la quantité d'effets du traitement par rapport aux alternatives disponibles, compte tenu du *design* non comparatif de l'étude MAGNOLIA, associé à une petite taille de la population étudiée, pour ainsi dire 66 patients dans l'analyse d'efficacité.

A noter que le critère de jugement principal donnait un taux de réponse global de 68,2 % et un taux de réponse complète de 25,8 %, après un suivi médian de 28,04 mois.

Enfin, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie, du fait du caractère exploratoire et du caractère non comparatif de l'étude. Le laboratoire a fourni pour son évaluation, des comparaisons indirectes présentant des limites méthodologiques. Ainsi, aucune conclusion n'a pu être tirée.

Pour son audition, le laboratoire souhaite revenir sur l'ASMR octroyée, ainsi que l'estimation de la population cible.

Mme FOIST.- Je remercie beaucoup le chef de projet. Bonjour Monsieur le Président. Bonjour Mesdames et Messieurs de la commission de transparence. Je suis directrice accès au marché chez BEIGENE. Je vous remercie de l'opportunité de nous rencontrer au cours de cette audition, pour laquelle je serai accompagnée du Professeur Catherine Thieblemont, qui est

notre experte externe. Elle est hématologue à l'hôpital de Saint-Louis, le plus grand centre d'hématologie en France. Je suis également accompagnée de Madame Ezgi Tasdemir, qui est le *General manager* de BEIGENE, et du Docteur Richard Delarue, qui est directeur du développement clinique chez BEIGENE.

Je ne reviendrai pas sur le contexte qu'a présenté le chef de projet pour m'en concentrer directement sur les objectifs de cette audition, qui est principalement de modifier le niveau d'ASMR octroyée à BRUKINSA, en sollicitant une ASMR IV.

Afin de répondre à cet objectif, nous reviendrons sur trois points fondamentaux. D'abord, la pathologie du lymphome de la zone marginale en rechute/réfractaire, et le besoin médical dans cette pathologie ; de l'absence de traitement pertinent à date dans cette pathologie ; enfin dans le développement clinique de zanubrutinib, qui a démontré sa valeur ajoutée dans le lymphome de la zone marginale en rechute/réfractaire, répondant ainsi au besoin médical.

Mais avant de venir sur ces trois points clés de l'audition, comme l'a dit le chef de projet, j'aimerais vous présenter une autre sollicitation de BEIGENE concernant la population cible du zanubrutinib. En effet, le zanubrutinib est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphome de la zone marginale en rechute/réfractaire, qui sont au stade III IV, disséminé de la pathologie et qui nécessitent un traitement systémique.

La commission a considéré que la population cible est de 140 à 430 patients, en s'appuyant sur une publication de DeinBeck. BEIGENE souhaite attirer l'attention de la commission sur cette publication, puisque celle-ci concerne des patients en stade précoce de lymphome stade I, II et qui sont traités en radiothérapie, qui ne sont pas les patients éligibles à BRUKINSA.

Aussi BEIGENE souhaite que la commission revienne sur son estimation présentée dans son dossier, à savoir une population cible entre 585 et 826 patients par an, en se basant sur la référence de Knauf et al qui est au registre. Se basant sur une population éligible à BRUKINSA, c'est-à-dire des patients ayant un stade disséminé III ou IV et qui nécessitent un traitement systémique, au contraire de la publication de DeinBeck.

Pour plus de détails, vous pourrez vous reporter sur le formulaire réponse que nous avons envoyé à la commission, puisque sans transition, je vais laisser la parole au Professeur Thieblemont qui va vous présenter les trois éléments constituant notre demande d'ASMR IV pour BRUKINSA.

Mme le Pr THIEBLEMONT. - Merci Madame Foist. Bonjour Monsieur le Président et les membres du Comité. Effectivement, en tant qu'expert des lymphomes, et en particulier sur les lymphomes de la zone marginale, je souhaitais apporter quelques précisions et dire que c'est un lymphome, certes dit rare, mais qui survient surtout chez une population âgée pour laquelle on est en manque de traitements actuellement. Le pronostic des lymphomes de la zone marginale est favorable parce que cette maladie indolente, mais son évolution va gêner le patient à cause de la symptomatologie qu'apporte ce lymphome, qui est en général disséminé.

Le pronostic, notamment dans les formes dissimulées de stade III, IV est sombre, et le traitement systémique est le meilleur traitement que l'on puisse proposer à ces patients qui

présentent une infiltration médullaire splénique, ganglionnaire. La survie sans événement est environ de 53 % à cinq ans. Ce pronostic est d'autant plus mauvais qu'il existe une rechute dans les 24 mois qui suivent le début du traitement. Ces patients de pronostic sombre, qui rechutent notamment dans les 24 mois, représentaient dans l'essai MAGNOLIA 54 % de la population, donc plus de la moitié de la population.

Comme je vous le disais, le lymphome de la zone marginale touche le patient âgé, plus de 70 ans, plus de 80 ans. Cela représente, dans cette population de patients de plus de 80 ans, un quart des lymphomes, 26 %. Chez ces patients, on sait qu'il existe généralement de nombreuses comorbidités, sachant que les patients en rechute/réfractaires de la zone marginale ont une médiane d'âge à 74 ans.

On se trouve pour ces patients dans une impasse thérapeutique parce qu'on n'a pas envie de faire de chimiothérapie pour ne pas aggraver l'état général des patients de plus de 80 ans qui ont des comorbidités. On se retrouve avec seulement un traitement par rituximab, qu'il est un anticorps monoclonal anti-CD20. Ce sont des molécules en général qu'on utilise hors AMM, puisqu'il n'y a pas eu ou très peu eu d'AMM pour ces patients présentant un lymphome de la zone marginale, avec des recommandations basées sur nos groupes coopérateurs. Le besoin médical est effectivement important, insuffisamment couvert dans cette maladie de lymphome de la zone marginale.

L'absence de choix pertinent aujourd'hui est relayée dans cette diapositive. Le rituximab, par défaut, on l'utilise parce que c'est le seul traitement optimal chez un patient âgé qui a un bénéfice-risque plutôt optimal, bien que la réponse thérapeutique ne soit pas très importante, avec une efficacité qui parfois peut être plus ou moins prolongée. On peut éventuellement avoir et proposer à un patient une association rituximab-lénalidomide, cependant, à cet âge, le lénalidomide peut être un médicament avec beaucoup d'effets secondaires tels que la fatigue, le rash cutané, les neutropénies. On ne l'utilise donc pas beaucoup en termes de traitement chez ces patients présentant un lymphome de la zone marginale en rechute, notamment chez la population âgée.

L'immunochimiothérapie, on n'a pas de consensus. Encore une fois, c'est un traitement que l'on a du mal à utiliser chez la population âgée.

Enfin, l'ibrutinib, qui est de la même famille que le médicament proposé là par BEIGENE. L'ibrutinib est la première classe de BTK inhibiteur qu'on utilise parfois parce que c'est un traitement par voie orale pour lequel on a eu une publication il y a quelques années, montrant un taux de réponse autour de 40 %. C'est une efficacité certes pas très importante, pour laquelle il n'y a pas eu d'AMM, mais qu'on utilise faute de pouvoir utiliser autre chose.

Le lénalidomide seul n'est jamais utilisé dans ce type de lymphome. Encore une fois, pas de réponse suffisante et trop d'effets secondaires.

En conclusion, les traitements disponibles pour le lymphome de la zone marginale n'ont pas d'AMM, et encore une fois, ne sont pas optimaux dans leur réponse thérapeutique ou dans leur tolérance.

Les patients, bien sûr, sont inclus dans les essais thérapeutiques, lorsque ces essais sont disponibles. Certaines options de traitement par défaut sont utilisées et mobilisées en l'absence de traitements cliniquement pertinents dans cette pathologie, telle que l'ibrutinib qui est, comme je vous le disais, la première molécule de cette classe de médicaments BTK inhibiteurs.

On se retrouve avec le zanubrutinib qui donne des taux de réponse qui ont été décrits dans les caractéristiques et détails du médicament. Il se retrouve comme la seule option ayant une AMM validée avec un rapport efficacité et tolérance important pour le clinicien et pour les patients, démontré dans cette indication, en l'absence, comme je le disais, de tout traitement cliniquement pertinent, reconnu, approuvé dans cette stratégie de traitement pour ces patients présentant un lymphome de la zone marginale en rechute souvent âgés.

Le laboratoire BEIGENE a commencé à mettre à notre disposition en *com*passionnel un traitement par zanubrutinib pour ces patients depuis mars, si j'ai bonne mémoire, avec déjà de nombreuses demandes. BEIGENE pourra revenir sur le nombre de demandes depuis ces derniers mois.

Le zanubrutinib est le premier traitement avec des taux de réponse élevés, durables. Cette étude a permis dans ces lymphomes de la zone marginale en rechute/réfractaires à au moins une première ligne à amener une AMM européenne pour ces patients qui ont reçu au moins un traitement comportant du rituximab, un anticorps anti-CD20. C'est une administration orale. La prise en charge des patients en est grandement facilitée, notamment pour ces patients âgés, comorbides et bien sûr *chemo-free*.

L'essai MAGNOLIA, juste pour reprendre les éléments de cet essai, c'est la seule et première étude clinique enregistrée dans lymphome de la zone marginale, en stade disséminé et dédié à ces lymphomes de la zone marginale. Souvent les lymphomes indolents sont pris tous ensemble dans les essais avec les folliculaires et les zones marginales. Là, c'est la première étude de lymphome de la zone marginale vraiment dédiée, avec une taille d'échantillon de 68 patients qui est effectivement assez important au regard de cette rareté de maladie dans cette population âgée, parfois compliquée à inclure.

Les patients avaient un niveau de sévérité élevé et nécessitaient un traitement. 38 % présentaient un lymphome avec une dissémination ganglionnaire, 56 % une rechute avec un délai de moins de 24 mois et un tiers des patients avaient 75 ans et plus.

Le critère principal était la réponse objective, avec un taux de réponse objective à 68,2 %, dont 26 % de réponses complètes. On sait que les BTKI donnent plutôt des taux de réponse de façon globale, mais peu de réponses complètes. Là, c'est 26 %. C'est un taux important de réponse complète, comparé à l'ibrutinib de première classe. Les réponses sont rapides, avec un délai de moins de trois mois, les patients sont améliorés, et une durée médiane actuellement non atteinte, en termes de durée médiane de réponse.

La PFS médiane non atteinte à 30 mois de suivi, mais à deux ans, on sait que 71 % des patients vont être encore en réponse.

Le profil de tolérance est vraiment extrêmement satisfaisant, avec aucun arrêt définitif associé en lien avec des épisodes d'effets secondaires liés au traitement.

Le professeur Chevret avait une question, peut-être.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je vais vous proposer de terminer la présentation et on fera les questions-réponses après. Il vous reste encore quatre minutes.

Mme le Pr THIEBLEMONT.- Parfait, je termine. Le zanubrutinib apporte une amélioration de la prise en charge des lymphomes de la zone marginale en rechute/réfractaires. C'est une pathologie rare avec une population qui est vraiment comorbide, actuellement ayant un besoin médical qui est insuffisamment couvert, avec aucun traitement approuvé en Europe, et aucun traitement cliniquement pertinent remboursé en France en particulier.

BRUKINSA est donc le seul traitement approuvé par la Commission européenne, déjà utilisé en don compassionnel en France, avec une forme orale adaptée au profil des patients âgés, avec une efficacité significative. BRUKINSA apporte donc une amélioration du service médical rendu, ASMR IV en absence d'alternative dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale, ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20.

Je laisse peut-être la parole à Madame Foist.

Mme FOIST.- Merci beaucoup au Docteur Thieblemont pour nous avoir présenté l'ensemble de ces données qui étayent notre demande d'ASMR IV, en l'absence d'alternatives chez ces patients qui sont en lymphome de la zone marginale en rechute/réfractaires. Cette demande est également étayée par une équité d'évaluation puisque, dans les mêmes conditions, ibrutinib a obtenu une ASMR IV dans la maladie de Waldenstrom en seconde ligne, puisqu'on était dans une pathologie rare avec l'absence de traitement ayant une AMM valide, et également une phase II, non comparative qui prenait un taux de réponse globale en critère principal, qui intégrait également des réponses mineures.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, au total, nous souhaitons solliciter que BRUKINSA apporte une amélioration du service médical rendu mineur en l'absence d'alternative chez ses patients LZM en rechute/réfractaires.

Merci de votre attention. Nous sommes maintenant à votre écoute pour répondre à vos questions.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour cette présentation. Je vais laisser la parole à Sylvie Chevret pour la première question.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je voulais revenir sur le fait que vous avez tout de même insisté qu'il s'agissait d'une maladie indolente potentiellement hétérogène. Le fait que le schéma ne soit pas comparatif est tout de même une limite qui me semble importante à l'interprétation des résultats. Notamment parce qu'en termes de PFS, outre le fait qu'il y a des censures qui me semblent informatives sur le fait que vous avez censuré les malades au changement de traitement, les pourcentages que vous donnez, par exemple avec un suivi médian de 17 mois à 24 mois de 70 %, me semble compatible avec le fait qu'à cinq ans, on

soit à 53 %. De même, le fait que les comparaisons indirectes n'aient montré aucune différence en survie avec l'ibrutinib ou le rituximab me semblait aussi des éléments à prendre en compte dans l'évaluation de ce médicament.

Ma question, c'était surtout sur le faible recul sur les données. N'êtes-vous pas en train de surinterpréter le fait que **inaudible 2.04.42** est amélioré alors que **inaudible 2.04.48** ne semble pas probant, et que même à regarder les taux historiques que vous nous avez donnés, ils sont aussi compatibles avec les observations, surtout pour une maladie qui est tout de même décrite, par vous-même d'ailleurs, comme indolente et hétérogène.

Mme FOIST.- Je laisse peut-être le Docteur Delarue répondre à la question en sachant effectivement que par rapport à la comparaison indirecte, il faut rappeler que effectivement, ces résultats n'ont pas été retenus par la commission de transparence, du coup de la faiblesse méthodologique et de la comparaison...

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne peut parler que de la première question, sur le fait que les 50 % que vous avez rapportés à cinq ans de PFS ne semblent pas très incompatibles avec les observations qu'on a un sous traitement à 24 mois d'un taux de 70 %. C'est-à-dire qu'on a un recul très faible dans votre étude qui n'est pas comparative en plus. C'étaient les deux limites principales de votre étude, l'absence de comparaison directe, sur une maladie hétérogène indolente et le fait que votre suivi médian soit faible.

M. Le Dr DELARUE.- Je vais essayer de ne pas oublier de questions. Pour revenir à la PFS, sur les 66 patients évaluable pour l'efficacité, on a 20 patients qui ont présenté un évènement, 46 ont été censurés, dont 41 la censure est l'absence de documentation d'une progression de la maladie ou d'un décès. L'immense majorité des patients qui ont été censurés pour cette PFS sont censurés parce que c'était le moment de l'analyse finale de cette étude. On a une minorité de patients qui ont une cause de censure qui est différente de cela.

Je ne pense pas, sauf erreur de ma part, qu'on ait rapporté de données à cinq ans. Comme vous le soulignez, on a un suivi médian qui est d'un peu plus de deux ans.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je disais que les données que vous présentez de l'évolution de ces malades, des données historiques, puisqu'on n'a pas de comparaison directe, je regarde à des valeurs historiques. Je dis qu'un taux de PFS à cinq ans de 53 % n'est pas extrêmement plus péjoratif qu'un taux de PFS à deux ans de 70 %. C'est tout.

M. Le Dr DELARUE.- D'accord, ce n'est pas une comparaison particulière, c'est juste une extrapolation sur des données historiques par rapport à notre étude qui n'a que deux ans et quelques mois de suivis. C'est votre question, j'imagine.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est juste pour illustrer le fait que vos données sont de portée insuffisante pour pouvoir conclure sur le fait que le pronostic a été amélioré par votre traitement, puisque c'est tout de même l'objet de la discussion, me semble-t-il.

M. Le Dr DELARUE.- Je suis bien d'accord. Encore une fois, je ne peux pas aller plus loin que les données qui sont apportées. On a une donnée de PFS qui me paraît assez solide, à 24 mois. À 24 mois, on a 33 patients sur les 66, donc la moitié des patients qui sont encore évaluable

à ce moment-là. C'est quelque chose qui me paraît assez solide. Et on a un pourcentage de PFS qui est à 70,9 %. Je n'irai pas au-delà de ces données aujourd'hui.

On a une étude qui n'est pas comparative. On a une étude qui n'a pas dix ans de suivi. C'est tout à fait exact. Je réitère, et je me fais l'écho de ce qu'a dit Professeur Thieblemont sur l'importance aussi d'avoir des données de réponse et des données de réponse complètes, qui sont assez probantes dans cette étude, et qui sont des données qui n'ont pas été vues avec d'autres situations et d'autres médicaments. Dans une maladie comme cela, c'est difficile de vous affirmer que le taux de réponse complète ou le taux de réponse global est un *surrogate* majeur de survie globale ou de survie sans progression.

Cependant, on peut considérer qu'avec un médicament qui apporte un taux de réponse complète jamais observé dans cette maladie, et un taux de réponse global aussi jamais observé dans cette maladie, au mieux, on est aussi bien que ce qui existe au préalable. C'est quelque chose que je peux imaginer, mais je me fais l'écho de ce que disait le Professeur Thieblemont durant sa présentation. Merci.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci, on a une question aussi de Sylvie Castaigne.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'avais une question sur l'absence de comparaison. On a reconnu l'intérêt du zanubrutinib et son effet avec le SMR important. On ne nie pas du tout l'intérêt potentiel de ce médicament, y compris sur des durées de longue rémission, avec une bonne tolérance.

Par contre, quand on juge de l'ASMR, normalement, il faut qu'il y ait une comparaison. Là, c'est très difficile. Nous n'avons pas de comparaison. La comparaison historique sur la littérature, c'est très difficile, vu en plus, l'hétérogénéité de la maladie. En pratique, parfois des patients avec des lymphomes de la zone marginale, même disséminés, mais qui ne sont pas en phase suraiguë d'évolution, peuvent être traités par la reprise d'un anti-CD20, surtout le rituximab, associé, même au CHLORAMINOPHENE, étant donné l'âge, c'est tout de même des options qui sont parfois choisies en pratique, ou avec une chimiothérapie type CHOP.

C'est vrai que l'étude aurait eu un bras comparateur, cela aurait été beaucoup plus facile après, pour juger de l'ASMR. C'est difficile de refaire l'histoire, mais c'est ce qui nous aurait aidés.

M. Le Dr DELARUE.- C'était l'introduction que j'allais avoir. C'est difficile de refaire l'histoire. Je peux la refaire tout de même un peu. C'est une étude qui a débuté en 2019. En 2019, dans n'importe quel endroit du monde, il n'y a pas un médicament approuvé dans l'indication du lymphome de la zone marginale n'importe où dans le monde, qui puisse être considéré comme un traitement standard. En particulier pour l'agence américaine, la FDA, il n'y avait pas de traitement standard qui existait à cette époque. C'était avant l'autorisation, sous un régime de *regular approval* de lénalidomide plus rituximab.

C'est aussi cette raison qui a poussé à engager des discussions avec les autorités de santé en 2017-2018, pour rechercher quel était à ce moment-là le meilleur moyen de développer un médicament pour lequel on avait eu des premiers signaux d'efficacité dans notre étude *first-*

in-human qui est AU003, qui est aussi une étude *supportive* de ce dossier. L'histoire c'est celle-là.

L'histoire est différente aujourd'hui et je suis tout à fait d'accord que si l'on veut démontrer, d'une manière que l'on va qualifier de définitive que ce médicament est meilleur qu'un traitement standard, on doit avoir une étude comparative.

Cette étude comparative existe aujourd'hui puisque nous sommes approuvés sous un régime d'*accelerated approval* aux Etats-Unis. Vous savez que cela a induit un *commitment* pour avoir une étude de comparaison. Cette étude existe, il y a des contrats de comparateurs, qui est le seul comparateur approuvé aux Etats-Unis aujourd'hui, qui est l'association lénalidomide plus rituximab. Cette étude est en cours. Elle est avec un critère de jugement principal qui est la PFS, avec une hypothèse de supériorité d'un bras expérimental incluant du zanubrutinib versus un bras contrôle qui est **inaudible 2.13.31**.

Evidemment, ces données seront disponibles, mais pas tout de suite. Il faut du temps pour inclure un nombre de patients important dans une maladie pas très fréquente et avoir des données de PFS matures.

Peut-être que je laisse le Professeur Thieblemont compléter sur les possibilités de retraitement avec des immunothérapies ou des immunoconjugés.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Disons qu'une étude comparative permet aussi d'avoir une comparaison de la tolérance, et à travers rituximab, on peut espérer une bonne tolérance, c'est l'intérêt de la comparaison.

M. Le Dr DELARUE. - On va noter cette approche.

Mme le Pr THIEBLEMONT. - Effectivement, par rapport au rituximab-lén, on sait qu'il peut y avoir une tolérance à ce traitement qui est vraiment compliqué avec le lén, comme je vous le disais, donnant des neutropénies, des rashs cutanés, une fatigue. Cet SFS3 qui a débuté va être extrêmement important pour asseoir le zanubrutinib et l'intérêt du zanubrutinib dans son efficacité.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Très bien. Merci beaucoup pour toutes les réponses aux questions. Je crois qu'il n'y a pas d'autres interventions.

Mme FOIST. - Excusez-moi pour compléter, je voudrais revenir un point. C'est rappeler, comme l'a dit le Docteur Delarue, que lors de la mise en place de cette étude, il n'y avait pas de comparateur ayant une AMM validée, d'où une étude de phase II, dans une maladie qui est très rare et qui généralement se fait. Lorsqu'on fait une étude, on mélange les patients de lymphome folliculaire. Pour la première fois, il est à noter qu'on l'a fait sur des patients uniquement dédiés aux lymphomes de la zone marginale. Et on a déjà vu la commission accorder des ASMR sur des études non comparatives, quand il s'agit de pathologies rares qui n'ont pas d'AMM validée.

Dans cette étude, on a tout de même observé une très bonne tolérance de zanubrutinib, une tolérance qui n'a montré aucun nouveau signal par rapport aux études qui ont été faites dans

les autres indications pour le zanubrutinib. Cela apporte également une solution orale pour les patients qui sont âgés et qui ont beaucoup de comorbidités.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup. On va vous demander de vous déconnecter et on va délibérer. Au revoir, bon après-midi.

(Murielle Foist, Catherine Thieblemont, Richard Delarue, Ezgi Tasdemir quittent la séance)

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Reste-t-il des questions ? En gros, les éléments qui ont été apportés ne sont pas bien différents des éléments de discussion qu'on avait eu lors du débat initial. On est face à une étude non comparative, dans une situation où il y a des traitements qui sont utilisables, qui n'ont certes pas l'AMM, pour des situations qui sont en effet très hétérogènes, mais dont rien ne dit que les patients inclus dans l'étude de phase II n'auraient pas été éligibles à la reprise d'une immunochimiothérapie ou de R CHLORAMINOPHENE ou de R seul ou de R relebumid. On reste sur les mêmes questions.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est vrai que c'est ce qu'on peut leur reprocher. Par contre, quand ils disent qu'ibrutinib a eu l'AMM pour la maladie de Waldenstrom, c'est effectivement, avec une étude tout à fait comparable, avec 64 patients et finalement une ASMR IV, et des réponses tout à fait du même genre.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont des paris qui sont assez risqués. Voltini, par exemple, qui a été approuvé aux Etats-Unis, dans cette situation, se retrouve avec une étude de phase III qui est négative. Cela n'encourage pas non plus. Déjà, de reconnaître un SMR important dans ce contexte, c'est déjà à mon sens.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Waldenstrom ce n'est pas plus grave que le lymphome de la zone marginale ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est pareil. Ce sont des maladies très semblables. Tu en as une qui a une expression avec surtout le PIC, c'est le Waldenstrom, et les conséquences du PIC et l'autre qui a le syndrome tumoral, avec des localisations très bizarres, d'ailleurs parfois, disséminées et gênantes. Sinon, ce sont des maladies qui se ressemblent et qui touchent des sujets assez âgés. C'est la limite, je trouve understandable pour des essais pas trop comparatifs. Un SMR important, c'est bien pour ce médicament, dans cette indication. Avec ça, il est prescrit de toute façon, puisqu'il est prescrit en ville. Ils ne sont pas défavorisés.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On pourra le revoir quand on aura les résultats de la phase III, de toute façon.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Oui, ce serait bien.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir ce qu'il en était de leur deuxième demande, c'est-à-dire la réévaluation du nombre de patients concernés ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le chef de projet a retravaillé la question, peut-être que tu veux en dire un mot ?

Un chef de projet pour la HAS.- Exactement. Il y avait deux approches qui étaient réalisées par le laboratoire. La première, c'était basé sur la base M6 avec le consortium de recherche du Lilarc. On peut l'admettre au regard simplement de l'absence de données épidémiologiques au jour actuel sur le taux de rechute de la pathologie de façon générale. Ce point est valide.

Néanmoins, la deuxième approche, qui permettait d'avoir la borne supérieure de leur estimation, reposait sur une étude de marché qui a été réalisée entre septembre 2021 et octobre 2022. Sur 50 hématologues français, il y a de nombreux biais qui sont associés tout simplement à cette étude de marché. Il semble plus compliqué de se baser sur cette étude.

L'étude allemande Knauf était une étude prospective, entre 2009 et 2014 sur 175 patients. Par ailleurs, dans la même dynamique que la base M6, au regard du faible nombre de données bibliographiques que l'on peut retrouver, elle peut être acceptée. Cela nous ferait potentiellement une population cible de l'ordre de 585 patients à l'année.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK, donc on propose de revoir la population cible par rapport au projet d'avis, selon ces nouveaux calculs. Je vous propose qu'on vote, s'il n'y a pas d'autres questions. On proposait de mettre au vote maintien ou pas maintien de l'avis initial qui était un SMR important, une ASMR V, pas d'ISP.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour que ce soit clair, Etienne, on fait maintien, pas maintien, mais en sous-entendant qu'on modifie la population cible.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On maintient les notes, mais on modifie, sauf avis contraire de quelqu'un, la population cible.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis, sous réserve de la modification de la population cible.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Excellent. Merci.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

chimiothérapie type CHOP.....9
consortium de recherche du Lilarc.....12
PIC.....11

relebumid.....11
Voltini.....11

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire