



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 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.

BRUKINSA 80 mg (MW) (zanubrutinib) (CT-20389) - BEIGENE FRANCE - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à BRUKINSA. Nous allons faire rentrer Madame Vignon.

(Marguerite Vignon rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déports et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Vignon en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Marguerite. Merci beaucoup de vous être libérée pour voir avec nous BRUKINSA qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, il y aura une contribution de l'association ELLyE. Ensuite, on vous passe la parole et on a ensuite l'évaluation de Sylvie Castaigne et Sylvie Chevret. Comme il y a beaucoup d'intervenants et qu'il faut que l'on respecte le temps, je demande à tout le monde d'être le plus synthétique possible. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous examinez la spécialité BRUKINSA, le zanubrutinib, dans le cadre de son inscription sur la liste des collectivités et de la Sécurité sociale. Cette spécialité possède une AMM depuis le 20 novembre 2021 en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de la *macroglobulinémie de Waldenström*, qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez des patients inéligibles à une chimio-immunothérapie. À titre informatif, une ATU nominative et de cohorte a été octroyée chez les patients non éligibles à l'ibrutinib. Cependant, un AP a été refusé, ainsi qu'une demande d'inscription au titre du droit commun en 2022, dans l'indication de l'AMM.

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire demande à être évalué dans un périmètre restreint d'indication, à savoir en deuxième ligne et plus. Or le médicament n'étant pas encore inscrit sur les listes de remboursement, nous devons l'évaluer comme une inscription à part entière, à savoir dans l'intégralité de l'indication.

Le laboratoire revendique un SMR important en deuxième ligne, associé à une ASMR V par rapport à l'ibrutinib et un maintien du SMRI en première ligne. Enfin, aucune revendication CSP n'est associée.

Je vais revenir plus brièvement sur la stratégie thérapeutique, mais je serai complété par nos experts. En première ligne, on retrouve les immunochimiothérapies à base du rituximab, ainsi qu'IMBRUVICA et le NCCN recommande en plus BRUKINSA. En seconde ligne de traitement, l'ESMO recommande IMBRUVICA ou une immunochimiothérapie différente ou similaire à la première ligne. A noter que BRUKINSA est mentionné dans les recommandations du NCCN.

A savoir, IMBRUVICA lors de sa demande d'inscription possédait une étude de phase II non comparative sur 63 patients en deuxième ligne et plus, disposant d'un suivi médian du 14, et 8 mois et un taux de réponse globale de l'ordre de 92,5 %. La CT avait octroyé à ce moment-

là un SMR important et une ASMR IV en deuxième ligne, ainsi qu'un SMR insuffisant en première ligne.

Si on revient très brièvement sur la première évaluation, l'évaluation initiale de BRUKINSA, le laboratoire était venu avec les résultats de l'analyse principale de l'étude de phase III ASPEN. Les limites qui avaient été soulevées étaient le caractère ouvert, la population hétérogène, le critère de jugement principal qui n'était pas considéré comme le plus cliniquement pertinent pour une équipe de phase III, l'objectif initial de non-infériorité, qui avait été modifié en supériorité, l'absence de preuve de quantité d'effets, l'absence de formulation d'hypothèses sur la tolérance en termes de survenue de fibrillations auriculaires et les incertitudes sur la tolérance. Tout cela avait contribué, comme vous l'avez compris, à octroyer un SMR insuffisant.

L'essai clinique principal de cette nouvelle évaluation repose sur la même étude que celle évaluée initialement, à savoir l'étude ASPEN. Pour rappel, 229 patients avaient été inclus dans la cohorte relative au gène muté, dont 102 patients dans le groupe zanubrutinib et 99 dans le groupe ibrutinib. L'analyse principale après un suivi médian d'un peu plus de 19 mois avait été vue lors de l'évaluation en 2022. Si on fait face à l'analyse finale avec un recul plus important de 48 mois en médiane de suivi, dont le seul objectif était d'estimer la survie sans progression des patients.

Le critère de jugement primaire, qui était le taux de réponse complète ou de très bonne réponse partielle, devait être évalué par un comité de revue indépendant. Dans le cadre de cette analyse finale, nous ne disposons que des résultats de l'investigateur. Cependant, ils sont toujours considérés comme descriptifs, et n'étaient initialement pas significatifs lors de l'analyse principale. Juste à titre tout à fait informatif, les résultats de l'investigateur dans l'analyse finale sont non significatifs.

Concernant les critères de jugement secondaire, ceux-ci sont similaires à l'analyse principale qui avait été réalisée en 2019, pour ainsi dire descriptifs.

Le profil de tolérance, avec un recul plus important et marqué par 76,2 % d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 chez les patients du groupe zanubrutinib. Concernant les effets indésirables graves, ils sont observés chez 58,4 % des patients qui ont été traités par zanubrutinib. On retrouve de la pyrexie, des neutropénies, de la grippe, un sepsis et une syncope. Concernant les effets indésirables, rien de particulier, on recense des inaudible 1-12-40 enregistrement 3, une hypertension artérielle, des secondes tumeurs malignes primaires, des anémies et des neutropénies.

Enfin, pour terminer, il est à noter que 13,9 % des patients du groupe zanubrutinib sont décédés.

En complément, le laboratoire nous a transmis les données d'une étude de phase II, en ouvert. Celle-ci avait pour objectif de mettre en avant, via son critère de jugement primaire, la récurrence et la modification de la gravité des événements d'intolérance à l'ibrutinib et/ou à l'acalabrutinib par rapport aux événements indésirables chez les patients sous zanubrutinib.

L'étude comportait 72 stations, mais seulement 11 étaient atteints de la *macroglobulinémie* de *Waldenström*. Les résultats montrent que sur les 72 patients de l'analyse de tolérance ayant reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de BTK, 56,6 % n'ont pas eu de récurrence de leur événement d'intolérance sous traitement par zanubrutinib. Concernant les effets indésirables, on retrouve des troubles digestifs, respiratoires, neurologiques, cutanés, mais aussi cardiaques, avec des figurations auriculaires.

Concernant les experts sur ce dossier, comme dit précédemment, il y a le Docteur Vignon, le Docteur Chevet, le Docteur Castaigne et une contribution d'association de patients. Je vais laisser la parole.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'abord, peut-être l'association ELLyE.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est la contribution de l'association ELLyE qu'on a déjà présentée à plusieurs reprises. C'est une association agréée au niveau national, avec 1 300 adhérents. Concernant la contribution, pour pouvoir l'alimenter, ils se sont basés sur l'enquête de 2022, de la Lymphoma coalition qu'ils ont remisée à 114 patients atteints de la maladie de *Waldenström*.

Les principaux symptômes évoqués sont la fatigue, l'essoufflement et les infections fréquentes, qui ont un réel impact sur la qualité de vie des patients. La chronicité de cette maladie rend le quotidien des patients et des proches anxiogène, avec une inquiétude forte concernant l'avenir.

Concernant les thérapies actuelles, ils indiquent que les dernières permettent une accalmie, mais avec de lourds effets indésirables. Les sous-catégories de populations fragiles peuvent être également privées de ces traitements, tels que les personnes atteintes de pathologies cardiaques.

Trois patients ayant répondu à l'enquête et étant sous BRUKINSA sont satisfaits des effets du traitement, dont la prise par voie orale permet de rester dans un cadre non hospitalier. Sa principale innovation réside dans la réduction des effets indésirables, un point sur lequel les témoignages des patients concordent.

En conclusion, ils soulignent que rendre accessible le BRUKINSA à partir de la première ligne permettrait d'apporter un traitement de plus, efficace, et respectant au mieux la qualité de vie des patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Fatiha. Marguerite, c'est à vous.

M^{me} VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise pour la réévaluation de BRUKINSA en première ligne et en rechute dans la maladie de *Waldenström*. Pour faire un bref rappel sur la pathologie, la maladie de *Waldenström*, c'est une hémopathie qui est rare, 1 à 2 % des hémopathies B. Il y a peu d'études cliniques qui sont spécifiquement dédiées à la maladie de *Waldenström*. Les prises en charge reposent essentiellement sur des recommandations d'experts. Tous les patients ne sont pas traités et l'on traite les patients sur l'anémie ou un pic monoclonal important.

On sait que dans ces traitements, l'obtention d'une réponse complète n'est pas obligatoire et qu'un certain nombre de patients vont être en réponse partielle, avec une diminution de plus de 50 % du pic après traitement. On considère que cette pathologie est en général incurable, avec des rechutes et des patients qui recevront en général plus d'une ligne de traitement.

Actuellement, la prise en charge thérapeutique en première ligne repose essentiellement sur l'immunochimiothérapie, avec trois protocoles qui peuvent être utilisés, rituximab et endoxan, rituximab et bendamustine, et rituximab bortezomib. Les données de PFS sont variables. Elles sont de l'ordre de trois à quatre ans après la première ligne de traitement. Une partie de ces traitements est relativement bien tolérée et peut être proposée à des patients relativement fragiles, en particulier le régime rituximab et endoxan.

Ce qui est à noter, c'est que ce sont des traitements qui durent environ six mois, qui sont vraiment à mettre en balance par rapport à un traitement à vie, comme dans le cadre d'un inhibiteur de BTK.

La question qui est posée là, c'est un peu la place des inhibiteurs de Bruton tyrosine kinase dans cette pathologie. L'ibrutinib a déjà été bien rappelé, mais la première évaluation, c'était 2016 avec l'ibrutinib qui était comparé au rituximab en première ligne et en rechute. Finalement, le bénéfice a été retenu essentiellement pour les patients en rechute, puisqu'en première ligne, on a des traitements d'immunochimiothérapie qui sont efficaces.

Depuis, la question est la place des nouveaux inhibiteurs de BTK, avec en particulier la place du zanubrutinib qui a déjà été évaluée à la fois en première ligne et en rechute sur l'étude ASPEN. Ce qu'il faut voir dans le contexte global de l'hématologie, c'est que dans le cadre des hémopathies de bas grade, on a eu de nouveaux inhibiteurs de BTK qui sont arrivés : l'acalabrutinib pour le LLC et le zanubrutinib qui a été évalué d'abord dans le lymphome de la zone marginale et maintenant chez nous. On a tout de même une tendance actuelle, où il y a eu plusieurs études comparatives versus ibrutinib qui ont montré une diminution du risque cardiovasculaire, même si à chaque fois, les études n'étaient pas faites pour montrer cette diminution, c'étaient des études avec un *endpoint* d'efficacité.

Actuellement, il y a tout de même une tendance à essayer d'éviter de prescrire l'ibrutinib chez des sujets âgés avec des risques cardiovasculaires. On préfère, quelle que soit la pathologie, utiliser un inhibiteur de deuxième génération. Pour moi, la principale différence dans la réévaluation qu'on va faire actuellement, ce n'est pas tellement les données qui vont être présentées, mais c'est plutôt aussi des données de vie réelle et des données de pharmacovigilance ont l'air de confirmer une meilleure tolérance de ces médicaments. Cela fait que l'on va avoir tendance à les privilégier, sachant que le zanubrutinib est remboursé dans l'indication de lymphome de la zone marginale qui est une maladie « cousine », donc on va avoir tendance à l'utiliser.

En situation de rechute, que ce soit les recommandations, autant en première ligne, il y a un flou dans le choix entre l'immunothérapie et l'inhibiteur de BTK, parce qu'aucune étude n'a montré la supériorité de l'inhibiteur de BTK versus chimiothérapie, contrairement à d'autres maladies où cela a été clairement démontré. Encore une fois, on a tout de même encore tendance à utiliser les chimiothérapies à durée déterminée, à durée courte. En rechute, par

contre, il y a des recommandations à la fois européennes et américaines qui mettent en première ligne l'inhibiteur de BTK, et si disponible, le zanubrutinib plutôt que l'ibrutinib.

En ce qui concerne les résultats de l'étude, ils ont déjà été bien présentés. C'était une étude en ouvert, qui incluait à la fois des patients en première ligne et des patients en rechute, c'est toujours un biais important. Même si les patients étaient stratifiés, ils n'étaient pas stratifiés sur le score pronostique, mais juste sur la mutation CXCR4. Le critère de jugement principal est critiquable puisque la VGPR ou la RC n'est pas un *endpoint*, un marqueur de survie ou de PFS dans cette pathologie, en tout cas, ce n'est pas démontré.

Nous avons les données d'évaluation à quatre ans avec une efficacité évaluée par l'investigateur et une survie sans progression qui est améliorée avec un *odds ratio* 0,36-0,97, un peu limite, mais tout de même, une impression de PFS, qui est supérieure dans le bras zanubrutinib. Ce qui est notable, c'est que le taux de survie sans événements à 48 mois, c'est quasiment de l'ordre de 70 % dans les deux groupes, ce qui est bien supérieur à ce qu'on attendrait de la chimiothérapie. Pour moi, cela confirme l'intérêt en rechute de cette pathologie. Il y a aussi une meilleure obtention de RC et de VGPR.

Si l'on s'intéresse à la tolérance, pour moi, quelque chose qui est intéressant à regarder, ce sont des arrêts de traitement. Les arrêts de traitement pour intolérance étaient deux fois plus fréquents dans le bras ibrutinib versus zanubrutinib. Il y a toujours un biais parce que cette étude, était en ouvert et le patient savait ce qu'il prenait. On tolère toujours un peu mieux le médicament expérimental, mais il y a probablement une meilleure tolérance.

Le fait de ne pas arrêter le traitement explique probablement la meilleure PFS parce qu'on sait que ce traitement est suspensif. À l'arrêt du traitement, les patients en rechute. L'enjeu est donc de réussir à maintenir le traitement au long cours.

En ce qui concerne les autres effets indésirables, si l'on fait abstraction des effets cardiovasculaires, ils sont à peu près équivalents dans les deux groupes, avec un risque comparable d'infection qui est de 30 %, donc pas négligeable : des diarrhées, des neutropénies, et un syndrome hémorragique qui se manifeste par des contusions.

L'étude en ouvert n'incluait finalement que 11 patients atteints de maladie de *Waldenström*. Je ne le trouve pas très relevant, mais il faut noter qu'il y a aussi des données de pharmacovigilance, et il commence à y avoir quelques données de vie réelle qui confirment qu'il y a l'air d'avoir un risque cardiovasculaire un peu inférieur, avec moins d'événements de grade 3-4 chez les patients traités par inhibiteurs de BTK de deuxième génération.

En conclusion, sur ce dossier, on est sur une pathologie rare avec peu d'études et qui sont souvent un peu difficiles dans leur design. En première ligne, l'étude dont on aurait besoin de comparaison versus chimiothérapie, cela m'étonnerait qu'elle ait lieu un jour. En rechute, on a la confirmation, parce que la plupart des patients étaient en rechute, d'un intérêt des inhibiteurs de BTK.

Les critiques qu'on a émises en 2018 sont toujours valables. C'est une étude qui est difficile à prendre telle quelle. Par contre, il faut noter une évolution un peu des pratiques, avec un

recours plus fréquent aux inhibiteurs de BTK de deuxième génération dans la LLC, dans le lymphome de la zone marginale, et probablement tout de même un bénéfice en termes de tolérance chez ces patients.

Je suis disponible si vous avez des questions

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Sylvie Castaigne.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je vais aller vite aussi, je vais insister sur certains points positifs. C'est une maladie rare. Effectivement, il n'y a pas d'études randomisées habituellement dans cette maladie, parce que ce sont des patients très âgés, médiane d'âge qu'on voit : 75 ans.

Les traitements de première ligne, effectivement, il n'y a pas de place en France pour les inhibiteurs de BTK, donc ce sont des chimiothérapies. Puis en deuxième ligne, puisqu'inévitablement, la maladie réapparaît, les deuxième lignes sont fréquentes, même après l'immunochimiothérapie. On a l'ibrutinib qui a été autorisé en novembre 2016. C'était une petite étude de phase II, mais à ce moment-là, il n'y avait pas de comparateur BTK. Par contre, le zanubrutinib est refusé pour l'accès précoce et pour l'inscription en mars 2022.

Les recommandations internationales : le zanubrutinib est recommandé en deuxième ligne aux Etats-Unis et d'autre part par l'*International Workshop* sur la maladie de *Waldenström* et également au Royaume-Uni.

Ce qui est important, c'est la comparaison ibrutinib et zanubrutinib, essentiellement en ce qui concerne la toxicité. L'ibrutinib, c'est sûr, est un médicament efficace dans toutes les hémopathies B de bas grade, c'est certain. Par contre, la toxicité est non négligeable et au fur et à mesure du temps, on voit de plus en plus d'études qui confirment ce fait.

Sur la gauche, vous avez une étude dans Hématologie K qui a repris 1 505 patients qui avaient été traités pour des lymphomes du manteau ou des leucémies lymphoïdes chroniques par ibrutinib avec un bras comparateur dans lequel il n'y avait pas de BTK. C'était de la chimio-immunothérapie. On voit qu'il y a une incidence de fibrillation auriculaire qui est environ de 5,3 %. Suivant les études dans la littérature, on trouve des taux de 3 %, des taux de 15 %. Ceux qui disent qu'ils l'ont étudié beaucoup mieux, c'est-à-dire recherché beaucoup mieux, surtout la fibrillation auriculaire, disent qu'il peut y avoir des taux jusqu'à 20 %. Dans le bras comparateur, c'était 1,3 %.

Sur la droite, vous avez une étude, dans *Blood*, qui s'est focalisée surtout sur l'hypertension artérielle. On en parle moins, mais elle est très fréquente. Dans le petit carton du haut, vous voyez une incidence d'apparition d'une hypertension artérielle, ou d'une aggravation d'une hypertension artérielle, qui monte jusqu'à 70 %. Il faut dire qu'ils avaient un niveau de détection pour l'hypertension artérielle qui était un peu exigeant, puisque dès que les patients avaient plus de 13 de tension maximale, ils notaient une hypertension. Enfin, cet effet est très commenté maintenant, dans la littérature.

Sur le carton d'en bas, vous voyez qu'il y a une corrélation dans l'étude qui a été faite. C'était une étude sur 569 patients traités tous dans le même centre. Il y a une corrélation entre l'existence d'une hypertension artérielle et une survenue d'un accident cardiovasculaire, en général. Ces deux choses, la fibrillation et l'hypertension sont de plus en plus pointées du doigt.

En ce qui concerne les résultats de l'étude ASPEN dont on parle, qui a comparé ibrutinib et zanubrutinib dans la maladie de *Waldenström*, je passerai sur les chiffres qui nous ont été présentés lors de la première évaluation, de la première analyse, avec une absence de supériorité, puisqu'à ce moment-là, c'était une analyse de supériorité entre les deux bras en termes de réponse.

Sylvie commentera le fait que de nouveau, ils nous donnent des chiffres, et en ce qui concerne la maladie de *Waldenström*, en rechute, un chiffre de réponse de 38,6 % pour zanubrutinib, et 26 % pour ibrutinib, sans que l'on puisse l'analyser.

Je voudrais insister sur le critère de réponse, parce qu'on a dit quand on a vu la première fois le dossier, que le critère de réponse n'était pas bon. Il faut savoir que c'est un critère très stringent puisque c'est *very good* par cette réponse, c'est plus de 90 % de réduction du taux d'IgM. C'est tout de même assez important. C'est pour ça qu'on a des chiffres autour de 38 ou 25 %, c'est ce qui explique cela.

En ce qui concerne l'intolérance, dans l'analyse qui est présentée aujourd'hui, il y a une analyse qui a plus de recul, ce qu'on avait déploré lors du premier passage en commission transparence. On a un recul maintenant de 36 mois. Dans le carton A, vous voyez les différences en termes d'incidence de la fibrillation auriculaire, avec en bleu les taux sous ibrutinib et en rouge les taux sous- zanubrutinib. Vous voyez qu'il y a une incidence plus importante, la fibrillation auriculaire dans le bras ibrutinib.

Ensuite, dans le carton suivant, vous avez l'hypertension artérielle avec plus d'hypertension artérielle sous ibrutinib. Ensuite, vous avez l'incidence des diarrhées. Il y en a un peu plus, mais ce n'est pas ce qui est très important, sous ibrutinib. En ce qui concerne les infections, c'est le carton D, vous n'avez pas de différence entre les deux bras.

Par contre, en ce qui concerne la neutropénie, qui est l'effet secondaire plus important du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib, vous voyez qu'on a plus de neutropénie avec le zanubrutinib.

Enfin, en ce qui concerne les hémorragies, et c'est très important, on n'a pas de différence vraiment entre les deux médicaments. Je dis que les hémorragies, c'est important parce que c'est vrai que c'est un effet secondaire très fréquent, et cela pose un problème d'ailleurs quand les patients ont une fibrillation auriculaire, parce qu'il faudrait les mettre sous anticoagulants et on sait que le risque hémorragique va être augmenté de toute façon, et sous ibrutinib, c'est embêtant puisqu'il n'y a plus de fibrillation auriculaire.

Au total, on va reparler des faiblesses méthodologiques du dossier. Cela peut conduire à remettre un SMR insuffisant. Cependant, il y a une meilleure tolérance cardiovasculaire dans

ce qui est observé dans cette étude randomisée. Tout de même 164 patients, ce qui n'est pas négligeable dans cette maladie en rechute et réfractaire, avec une médiane d'âge de 75 ans. On a un recul de trois ans qui montre une incidence moindre des troubles de fibrillation auriculaire et d'hypertension artérielle, qui sont tout de même des événements majeurs que l'on redoute chez ces patients traités par inhibiteur de BTK.

Je dois dire que ces résultats sont exactement superposables à ceux qui ont été observés dans la leucémie lymphoïde chronique, où une étude randomisée entre ibrutinib et zanubrutinib a montré les mêmes différences d'événements cardiovasculaires. C'était l'étude ALPINE, qu'on a vue récemment, puis qu'on l'a vue en septembre 2023.

Il y a un contexte concernant le zanubrutinib pour la CT, c'est qu'en juillet 2019, on a inscrit le zanubrutinib, BRUKINSA, dans l'indication de traitement de deuxième ligne des patients avec un lymphome de la zone marginale. En septembre 2023, on a inscrit BRUKINSA en deuxième ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Il faut savoir que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome de la zone marginale et la maladie de *Waldenström* sont des hémopathies B qui sont très proches.

Malgré les faiblesses méthodologiques de l'étude, vous avez compris que je plaide pour qu'on puisse tout de même mettre à disposition des patients et des médecins ce médicament. Peut-être qu'on peut imaginer une restriction pour les patients les plus fragiles, c'est-à-dire les plus âgés pour les toxicités cardiovasculaires. Étant donné qu'on a des réponses, ce qu'on observe, si on ne regarde que les chiffres qui sont comparables entre les deux médicaments, c'est une meilleure tolérance cardiovasculaire.

Je pense qu'on pourrait discuter un petit SMR faible ou modéré dans l'indication, et sinon, bien sûr une ASMR V, ce que demande d'ailleurs le laboratoire. On doit l'aggraver normalement, en première ligne, il y a très peu de données dans le dossier sur la première ligne. Il doit y avoir 34 patients traités, donc on n'a pas grand-chose pour donner une quelconque indication en première ligne. Ce serait donc un SMR insuffisant en première ligne. La discussion, pour moi, c'est surtout en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais faire vite. On a des données actualisées par rapport à la précédente évaluation sur l'essai, qui n'ont que six mois de recul supplémentaires, qui correspondent aux mêmes résultats.

Contrairement à ce que l'on a vu précédemment, là, on a une analyse en sous-groupe, sans interactions selon le fait d'être en première ligne ou pas, qui montre des résultats sur le seul sous-groupe des malades réfractaires et en rechute qui sont significatifs, alors que globalement, ils ne le sont pas, et uniquement sur la PFS. Je vous rappelle que la PFS a tout de même été évaluée en ouvert.

De plus, dans l'analyse, les sujets qui débutent un nouveau traitement anticancéreux dans cet essai en ouvert, ont été censurés, de même que si l'événement survenait plus de six mois

après une absence de suivi. La survie ne montre aucune différence, que ce soit en global ou sur ce sous-groupe de patients en deuxième ligne ou plus.

Enfin, je voulais mettre en avant le fait que le laboratoire insiste beaucoup sur des résultats quantitativement supérieurs, cliniquement intéressants, des tendances, etc. Cela me semblait tout de même un peu excessif, c'est pour essayer de nous convaincre de l'efficacité de son traitement. Même si j'ai bien compris, suite à ce que vient de dire Sylvie, l'intérêt potentiel en termes de tolérance, il me semble qu'en termes d'efficacité, il n'y a aucune donnée qui nous permette vraiment de le positionner par rapport à l'ibrutinib.

Les données de vie réelle, contrairement à ce qui a été dit, ne me semblent pas très partielles puisque je n'ai trouvé de données que sur 25 demandes d'inclusion dans un ATU de cohorte, avec des résultats de suivi qui sont, en plus, parcellaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous rappelle que l'évaluation initiale était en SMRI. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vais poser une question sur est un peu à côté des missions de notre commission. Si un SMR faible était produit avec une ASMR V, cela conduirait à quoi pour les listes en sus ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas de liste en sus.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est en ville.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Ce n'est pas imputé aux établissements ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils demandent une inscription sur les listes ville, ce n'est pas de la rétrocession.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est de la vraie vie. Jean-Claude.

M. le Pr DAUPERT, membre de la CT.- On voit bien que la discussion tourne autour de la toxicité cardiovasculaire. Sylvie Castaigne a dit des choses très intéressantes. Je suis d'accord avec elle pour l'essentiel. Je voulais tout de même rappeler qu'on dispose de modèles expérimentaux chez la souris avec des inhibiteurs de BTK. Ces travaux ont été publiés dans les meilleures revues et démontrent très clairement qu'ibrutinib a une toxicité particulière pour le muscle atrial induisant inflammation, fibrose et inaudible 1.36.38, c'est-à-dire le substrat de la fibrillation atriale chez l'homme.

Cet effet est nettement moins marqué, voire inexistant avec les inhibiteurs de seconde génération, en particulier l'acalabrutinib et le zanubrutinib. Ce qui est rapporté aujourd'hui est assez cohérent avec les données expérimentales.

Je voudrais rappeler, Sylvie en a parlé tout à l'heure, deux études sur la LLC que nous avons vues au cours de la dernière année, avec des limites méthodologiques importantes sur lesquelles Sylvie Chevret a insisté, qui comportaient des limites importantes, mais qui avaient tout de même classé l'incidence de fibrillation atriale en critères secondaires hiérarchisés.

C'était une étude avec CALQUENCE, c'est l'autre avec BRUKINSA qui se comparait toutes les deux à l'ibrutinib. Dans ces deux études, avec des méthodes de dépistage dont on avait discuté, et qui sont très imparfaites, mais qui étaient les mêmes dans les deux bras de l'étude, ils avaient suggéré une réduction par un facteur 2 à 3 de l'incidence de la FA avec le produit expérimental comparé à l'ibrutinib.

Ce qu'on nous montre aujourd'hui avec le zanubrutinib et l'étude ALPEN est finalement assez cohérent avec ça, parce qu'on a une incidence effectivement trois fois plus faible de la FA. Or là, il s'agit de données strictement observationnelles, mais elles sont cohérentes avec les données expérimentales que l'on a et les données cliniques que l'on a eues dans les deux essais de la LLC, où la FA était un critère secondaire hiérarchisé.

On n'a pas de preuve formelle, mais on a tout de même une indication assez précise que ces inhibiteurs de BTK de deuxième génération réduisent significativement l'incidence de FA. C'est beaucoup moins clair pour l'hypertension, mais au moins pour la FA, il réduit l'incidence de FA par rapport au comparateur qui est l'ibrutinib.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Peut-on penser que c'est indépendant de la pathologie ?

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- On a dit tout à l'heure que les différents inhibiteurs avaient été évalués dans différentes pathologies, différents types de lymphomes, la LLC, etc. Les données sont cohérentes entre les pathologies, donc en théorie, à partir du moment où nous avons des données expérimentales dont nous n'avions pas parlé jusqu'à présent. On avait un peu oublié, on ne parle logiquement que des données cliniques ici. Les données expérimentales qui sont parfaitement cohérentes, montrent que l'ibrutinib est très toxique pour le muscle atrial, alors que les autres n'ont pas d'effet ou sont beaucoup mieux tolérés. Je crois que tout cela est assez cohérent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, Jean-Claude, ce sont des éléments importants non démontrés, ici certes, mais importants, je suis d'accord. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question pour la valorisation. Parce que ce médicament a été important, V dans les lymphomes de la zone marginale. Je voulais savoir s'il y avait des différences entre les deux dossiers qui motiveraient une différence d'appréciation du SMR. Comment se positionne aussi dans le *Waldenström* l'autre inhibiteur de BTK de deuxième génération ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a parlé de lymphomes de la zone marginale, c'est un essai de phase II.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux rebondir. Dans la LZM, on était sur l'étude de phase II, mais on savait pertinemment que derrière, il y avait une étude de phases III qui allait arriver d'ici peu, qui serait comparative. Une ASMR V a été donnée un peu sur cette conclusion. Il y a de nombreuses évaluations sur l'étude de phase II, mais l'étude de phase III arrivant...

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Et on était dans une pathologie où il n'y avait pas de comparateurs parce que l'ibrutinib n'avait pas d'AMM dans la zone marginale en deuxième ligne.

M^{me} VIGNON.- A ma connaissance l'acalabrutinib n'est pas trop développée dans le *Waldenström*. Je crois que c'est vraiment le zanubrutinib qui s'est positionné.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Marguerite, on vous remercie pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et à une prochaine probablement. Au revoir, bonne journée.

(Marguerite Vignon quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires complémentaires ? Le Bureau était plutôt partisan d'améliorer un peu, au vu de la discussion, et de passer à un SMR faible et une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Restreint-on à la deuxième ligne ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est versus ibrutinib ?

M. le Pr COCHAT, Président.- L'ASMR oui. Ça veut dire aussi que puisqu'on restreint il faut qu'on vote.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. De toute façon, ils ne demandent que l'inscription pour les premiers patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr. On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 19 voix pour faible, 2 abstentions. Le niveau d'ASMR, 19 voix pour un niveau V, 2 abstentions, et pour le niveau miroir insuffisant, 19 voix et 2 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas de problème. OK. Merci.