

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

zanubrutinib
BRUKINSA 80mg, gélules

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de cette pathologie pour laquelle le pronostic vital pouvant être mis en jeu. L'objectif du traitement est notamment de corriger les symptômes de la MW et d'éviter la progression de la maladie. La plasmaphérèse est recommandée uniquement en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM.

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

D'après les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) datant de 2018, et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mises à jour en juin 2021, le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant (cyclophosphamide ou bendamustine) ou un inhibiteur du protéasome (bortezomib) ;

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

Compte tenu des possibilités thérapeutiques existantes de profils différents (tolérance, taux de réponse...), les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole d'immuno-chimiothérapie en 1^{ère} ligne sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

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

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

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

A noter que les recommandations américaines du NCCN préconisent l'utilisation préférentielle du zanubrutinib ou de l'ibrutinib ± rituximab en 2^{ème} ligne et plus.

Place du médicament

Compte tenu :

- de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostic, avec principalement des patients en rechute ou réfractaire (82 %), et seulement 18 % de patients en première ligne ;
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de réponse complète ou de très bonne réponse partielle par rapport à ibrutinib dont la pertinence en tant que critère de jugement principal était par ailleurs discutable ;
- de l'impossibilité de conclure sur l'apport du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib en termes de survie sans progression et de survie globale, critères plus pertinents, mais qui étaient des critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires ;
- du profil de tolérance du zanubrutinib qui semble différer de celui de l'ibrutinib dans la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts, qui ont été moins souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la fibrillation/flutter auriculaire, l'hypertension, les hémorragies, et plus souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la survenue de neutropénie au cours de l'étude de phase III. Toutefois, le caractère ouvert de l'étude, le moindre recul d'utilisation du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sont à prendre en compte, et les résultats de l'étude de phase III ne permettent pas de lever les incertitudes sur le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) ;

la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, ou en 2^{ème} ligne après avoir reçu un traitement antérieur.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	BRUKINSA (zanubrutinib) 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.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostic, avec principalement des patients en rechute ou réfractaire (82 %), et seulement 18 % de patients en première ligne ; - de l'absence de supériorité démontrée en termes de réponse complète ou de très bonne réponse partielle par rapport à ibrutinib dont la pertinence en tant que critère de jugement principal était par ailleurs discutable ; - de l'impossibilité de conclure sur l'apport du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib en termes de survie sans progression et de survie globale, critères plus pertinents, mais qui étaient des critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires ; - du profil de tolérance du zanubrutinib qui semble différer de celui de l'ibrutinib dans la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts, qui ont été moins souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la fibrillation/flutter auriculaire, l'hypertension, les hémorragies, et plus souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la survenue de neutropénie au cours de l'étude de phase III. Toutefois, le caractère ouvert de l'étude, le moindre recul d'utilisation du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sont à prendre en compte, et les résultats de l'étude de phase III ne permettent pas de lever les incertitudes sur le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) ; la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1ère ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, ou en 2ème ligne après avoir reçu un traitement antérieur.
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de BRUKINSA (zanubrutinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie ».

BRUKINSA (zanubrutinib) a obtenu l'AMM le 22 novembre 2021.

BRUKINSA (zanubrutinib) est une molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). La BTK est une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines. La voie du BCR est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B. Il existe une autre molécule inhibitrice de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), l'ibrutinib (IMBRUVICA) ayant l'AMM dans la macroglobulinémie de Waldenström en monothérapie et en association au rituximab.

Par ailleurs, le laboratoire a sollicité en parallèle une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de BRUKINSA (zanubrutinib), en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, dans une indication plus restreinte que celle de son AMM, à savoir en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib, ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une chimio-immunothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib.

L'ANSM a octroyé des ATU nominatives à partir de mai 2021 (3 patients traités), puis une ATU de cohorte notifiée le 30 juin 2021 (33 patients traités au 25/01/2022), dans une indication identique à celle revendiquée pour l'accès précoce post-AMM (cf paragraphe 07.4 Données d'utilisation).

02 INDICATIONS

« BRUKINSA (zanubrutinib) 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. »

03 POSOLOGIE

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

Posologie

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

04 BESOIN MEDICAL

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

sécrètent une immunoglobuline M (IgM) monoclonale. Elle est associée à diverses manifestations cliniques ou biologiques (cytopénies, hyperviscosité, neuropathie périphérique, cryoglobulinémie, atteinte extra-médullaire). La MW est une maladie rare représentant 1 à 2% des hémopathies malignes B, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle affecte principalement les sujets âgés (âge médian de 63 - 75 ans)¹.

La MW est une maladie d'évolution indolente, qui peut se stabiliser ou progresser lentement pendant plusieurs années avant de nécessiter un traitement. La survie sans progression avant passage à un autre traitement est de l'ordre de 2 à 5 ans.

Les mutations somatiques MYD88 (*Myeloid differentiation primary response 88*) sont retrouvées dans plus de 90 % des MW. L'absence de mutation (*MYD88^{WT}, wild type*) serait de plus mauvais pronostic².

L'instauration d'un traitement est guidée par la symptomatologie de la maladie (cytopénie, hyperviscosité, neuropathie périphérique modérée à sévère, amylose, cryoglobulinémie symptomatique, agglutinines froides). Selon la contribution des associations de patients, la fatigue est le principal symptôme. Cette fatigue, dont les patients indiquent qu'elle est aussi bien physique qu'intellectuelle, est souvent liée à l'anémie. La maladie a un impact sur les activités de la vie quotidienne, notamment en raison de la fatigue et des douleurs.

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

La plasmaphérèse est recommandée uniquement en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM.

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

D'après les recommandations de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) datant de 2018, et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mises à jour en juin 2021³, le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose¹ :

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

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

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

Le traitement de deuxième ligne¹ ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

Dans ses recommandations, le NCCN préconise l'utilisation du zanubrutinib en 2^{ème} ligne et plus.

¹ Kastiris E. et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018, Vol. 29 Suppl 4: iv41-iv50.

² Guerrero ML et al. MYD88 mutated and wild-type Waldenström's Macroglobulinemia: characterization of chromosome 6q gene losses and their mutual exclusivity with mutations in CXCR4. *Haematologica*. 2018, Vol. 103 e408-411

³ NCCN. Guide des pratiques cliniques du NCCN oncologie : Macroglobulinémie de Waldenström/Lymphome lymphoplasmocytaire. Version 1.2022. MAJ le 24 juin 2021

IMBRUVICA (ibrutinib) a également l'AMM en monothérapie comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ou en association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une MW mais la Commission a considéré que son SMR (service médical rendu) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ces indications^{4,5}.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles mentionnées ci-dessus. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de traitement augmentant la survie sans progression voire la survie globale, bien toléré, tout en améliorant la qualité de vie, dans la MW en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à la chimio-immunothérapie ou en 2^{ème} ligne et plus après un traitement antérieur.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie sont les thérapeutiques utilisées dans les différentes situations cliniques couvertes par l'AMM, à savoir en première ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie ou chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur (soit en 2^{ème} ligne et plus). Les CCP sont présentés ci-après, par indication.

05.1 Médicaments

5.1.1 Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique naïfs de traitement (1^{ère} ligne) et inéligibles à une chimio-immunothérapie

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée », IMBRUVICA (ibrutinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement (avis de la Commission du 30/11/2016)⁴.

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRUKINSA (zanubrutinib) sont les traitements recommandés en seconde intention chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie combinée intensive, à savoir une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique ou le rituximab. Ces thérapeutiques médicamenteuses recommandées ne disposent pas d'AMM dans la maladie de Waldenström. Compte tenu des possibilités thérapeutiques existantes de profils différents (tolérance, taux de réponse...), les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 30 novembre 2016

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 22 avril 2020.

5.1.2 Patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique et qui ont reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne et plus)

Le traitement de deuxième ligne ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur :

- IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie
- ou sur une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab ; recommandés, bien que n'ayant pas l'AMM.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen- Cilag	Oui	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.	30/11/2016	- Important en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström - Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström en l'absence de donnée dans cette situation	ASMR IV dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.	Oui
		IMBRUVICA, en association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström	22/04/2020	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale	NA	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La plasmaphérèse est recommandée uniquement en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM.

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

Elles ne sont pas considérées comme des CCP.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication de l'AMM évaluée sont :

- Chez les patients naïfs de traitement (en 1^{ère} ligne) et inéligibles à une chimio-immunothérapie : une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique (par exemple la fludarabine) ou le rituximab, bien que n'ayant pas l'AMM.
- En 2^{ème} ligne et plus après un traitement antérieur : IMBRUVICA (ibrutinib) autorisé en monothérapie, ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab, bien que n'ayant pas l'AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que l'AMM octroyée par l'EMA : « *Waldenström's macroglobulinemia (WM)* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Sans objet
Allemagne	En cours	Sans objet
Pays-Bas	En cours	Sans objet
Belgique	En cours	Sans objet
Italie	En cours	Sans objet
Espagne	En cours	Sans objet

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BRUKINSA (zanubrutinib) repose sur une étude de phase III (étude ASPEN), randomisée, ouverte, multicentrique réalisée sur un effectif de 229 patients adultes avec une MW, naïfs de traitement pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'était pas appropriée, ou une MW en rechute ou réfractaire (R/R).

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib), sur une cohorte de 201 patients randomisés porteurs de la mutation sur le gène MYD88 en termes de taux de réponse complète (RC) ou de « très bonne réponse partielle » (TBRP) (critère de jugement principal). Cette cohorte (dite cohorte 1)

comportait une minorité de patients (n=37) naïfs de traitement et ne pouvant être traités par une immuno-chimiothérapie et une majorité de patients (soit 164 patients) étaient en rechute ou réfractaire (R/R).

Une seconde cohorte exploratoire était composée de 28 patients atteints de MW sans mutation MYD88 ou pour lesquels le séquençage était manquant ou non conclusif. Le traitement proposé était le zanubrutinib en monothérapie, en ouvert, sans comparaison à l'ibrutinib. Les résultats exploratoires de cette cohorte non comparative portant sur un faible effectif de patients ne sont pas présentés dans le présent avis.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse finale (gel des données au 31 août 2019).

Le laboratoire a également fourni des données préliminaires issues de l'ATU (cf chapitre 07.4 Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase III *versus* ibrutinib chez des patients naïfs inéligibles à une chimio-immunothérapie et des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients R/R)

Référence	Etude BGB-3111-302 / ASPEN
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03053440
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de zanubrutinib par rapport à ibrutinib en termes d'efficacité chez les patients adultes atteints de MW et porteurs de la mutation du gène MYD88, ayant reçu au moins un traitement antérieur (patients R/R), ou patients naïfs de traitement pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, contrôlée <i>versus</i> comparateur actif, IMBRUVICA (ibrutinib), en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants (cohorte 1 principale) : - Statut mutationnel CXCR4 : muté ($CXCR4^{WHIM}$), sauvage ($CXCR4^{WT}$), statut manquant - Nombre de traitement(s) antérieur(s) : 0, 1 à 3, plus de 3
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 25 janvier 2017 – 9 juillet 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30 juin 2020, cut-off en date du 31 août 2019 Etude conduite dans 60 centres dans 12 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	- Hommes et femmes âgés ≥ 18 ans - Diagnostic histologique confirmé d'une MW soit non préalablement traité, soit en rechute/réfractaire. - o Les patients naïfs de traitement ne devaient pas être éligibles à une chimio-immunothérapie en raison de la présence, justifiée par l'investigateur, de comorbidités ou de facteurs de risque - Répondre à au moins 1 critère de l'IWWM-7⁶ - Maladie mesurable, telle que définie par des taux d'IgM sériques $> 0,5$ g/dL - Statut de performance PS ECOG de 0 à 2 - Fonction hématologique adéquate : - o PNN $\geq 0,75$ G/L, indépendamment d'un traitement par facteurs de croissance dans les 7 jours avant l'entrée dans l'étude

⁶ International Workshops on Waldenström macroglobulinemia (IWWM) – 7^{ème} consensus, groupe de travail réuni en août 2012.

	○ Plaquettes ≥ 50 G/L, indépendamment d'un traitement par facteurs de croissance ou d'une transfusion dans les 7 jours avant l'entrée dans l'étude - Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, ASAT et ALAT $\leq 3 \times$ limite supérieure à la normale (LSN) et taux de bilirubine $\leq 2 \times$ LSN - Rechute à la suite d'une greffe de cellules souches autologues ayant eu lieu au moins 3 mois avant, ou à la suite d'une greffe allogénique ayant eu lieu au moins 6 mois avant - Espérance de vie > 4 mois								
Principaux critères de non-inclusion	- Exposition préalable à un inhibiteur de la BTK - Preuve de la transformation de la maladie au moment de l'entrée dans l'étude - Toxicité persistante de grades ≥ 2 à la suite d'un traitement anticancéreux - Maladie cardiovasculaire cliniquement active (c.-à-d. arythmie non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III/IV) - Allongement de l'intervalle QTcF > 480 ms - Chirurgie majeure dans les 4 semaines suivant le début du traitement - Infection connue par le VIH ou statut sérologique d'infection par le virus de l'hépatite B ou C active - Atteintes du système nerveux central - Traitement concomitant par warfarine, antagonistes de la vitamine K, inhibiteurs puissants du cytochrome P450, CYP3A ou inducteurs puissants du CYP3A								
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet								
Schéma de l'étude	Patients éligibles • Diagnostic histologique confirmé d'une MW • Répondre à au moins 1 critère de l'IWWM-7 • Les patients naïfs de traitement (TN*) ne devaient pas être éligibles à une immunochemiothérapie • Pas de traitement antérieur avec un inhibiteur de la BTK Cohorte 1 MYD88^{MUT} N=201 (164 R/R) Cohorte 2 MYD88^{WT} N=28 (23 R/R) R 1:1 Facteurs de stratification • Statut CXCR4 (CXCR4^{WHIM} vs CXCR4^{WT} vs manquant) • Nombre des traitements antérieurs (0 vs 1-3 vs > 3) Zanubrutinib N=102 160 mg deux fois par jour jusqu'à progression Ibrutinib N=99 420 mg une fois par jour jusqu'à progression Zanubrutinib N=28 160 mg deux fois par jour jusqu'à progression MW : macroglobulinémie de Waldenström ; MYD88^{MUT} : patients avec gène MYD88 muté ; MYD88^{WT} : patients avec gène MYD88 de type sauvage ; R : randomisation ; R/R : en rechute / réfractaire ; TN : naïf de traitement ; INC, inconnu ; WHIM : syndrome WHIM (Warts (verruques), Hypogammaglobulinémie, immunodéficience, myélokathexie (leucopénie et neutropénie dues à une rétention de ces cellules dans la moelle) ; WT : de type sauvage * TN : naïfs de traitement et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée (jusqu'à 20% de la population totale)								
Traitements étudiés	Cohorte 1, principale Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : - <u>Groupe zanubrutinib</u> : 160 mg (2 gélules de 80 mg) deux fois par jour, <i>per os</i>, soit une dose totale de 320 mg/jour. - <u>Groupe ibrutinib</u> : 420 mg (3 gélules de 140 mg) une fois par jour, <i>per os</i>. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité non acceptable, retrait du consentement, perte de vue ou fin de l'étude. Cohorte 2, exploratoire L'ensemble des patients avait un statut MYD88 sauvage (MYD88^{WT}) Traitement reçu : zanubrutinib 160 mg (2 gélules de 80mg) deux fois par jour, <i>per os</i>, soit une dose totale de 320 mg/jour.								
Critère de jugement principal (COHORTE 1)	Critères évalués en aveugle par un comité de revue indépendant (CRI) et défini par l'IWWM-6 Taux de réponse complète (RC) OU « très bonne réponse partielle » (TBRP) <table><tr><th rowspan="2">Critère de jugement</th><th colspan="2">IWWM-6</th></tr><tr><th>Définition biologique</th><th>Atteintes extra-médullaires</th></tr><tr><td>Réponse</td><td>- Niveau sérique d'IgM</td><td>- Aucune preuve</td></tr></table>	Critère de jugement	IWWM-6		Définition biologique	Atteintes extra-médullaires	Réponse	- Niveau sérique d'IgM	- Aucune preuve
Critère de jugement	IWWM-6								
	Définition biologique	Atteintes extra-médullaires							
Réponse	- Niveau sérique d'IgM	- Aucune preuve							

	complète (RC)	normal - Absence de protéine IgM monoclonale sérique par immunofixation	histologique d'atteinte de la moelle osseuse (biopsie) - Résolution complète des atteintes extra-médullaires, par exemple lymphadénopathie / splénomégalie si présentes à l'inclusion
	Très bonne réponse partielle (TBRP)	- IgM monoclonale sérique détectable - $\geq 90\%$ de réduction du taux d'IgM sérique par rapport à la valeur à l'inclusion ou des taux d'IgM sérique normal	- Amélioration des atteintes extra-médullaires, lymphadénopathie / splénomégalie si présentes à l'inclusion - Aucun nouveau signe ou symptôme de maladie active
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires exploratoires dans la cohorte 1 :</u> • Taux de réponse majeure (TRM) évalué par le CRI en aveugle, et défini par l'IWWM-6 comme la proportion de patients ayant obtenu : - une RC, - ou une TBRP, - ou une réponse partielle (RP) : $\geq 50\%$ de réduction des taux d'IgM sérique par rapport à la valeur à l'inclusion, réduction des atteintes médullaires, lymphadénopathie / splénomégalie si présentes à l'inclusion • Durée de réponse évaluée par le CRI en aveugle, définie comme la durée entre la date de première réponse (RC/TBRP/RP) et la date de la première documentation de la progression ou le décès quelle que soit la cause • RC/TBRP évalués par les investigateurs en ouvert • Survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI en aveugle, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première documentation de progression ou le décès quelle que soit la cause • SSP évaluée par les investigateurs en ouvert • Résolution des symptômes ayant justifié le traitement, définie comme l'absence des symptômes ayant justifié l'initiation du traitement de l'étude (selon les critères IWWM-6 modifiés) à tout moment au cours de l'étude • Efficacité anti-lymphome • Taux de réponse majeure selon le statut de la mutation de <i>CXCR4</i> • Survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause • Impact sur la qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D <u>Critères de jugement secondaires exploratoires dans la cohorte 2 :</u> Taux de RC, TBRP, réponse majeure (RC/TBRP/RP), réponse globale, SSP, durée de réponse et survie globale évalués par le CRI et l'investigateur		
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé en prenant en compte uniquement les patients R/R de la cohorte 1 sur l'ensemble de la cohorte qui comportait également des patients naïfs de traitement et inéligibles à une immuno-chimiothérapie. Afin de mettre en évidence une différence sur le critère de jugement principal (RC/TBRP) d'au moins 20% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 15% et celle dans le groupe traité de 35%, avec une puissance de 81,4% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 150 patients au total (75 patients par groupe). Pour le critère de jugement secondaire « taux de réponse majeure » (RC/TBRP/RP), la capacité de démontrer la non-infériorité du zanubrutinib dans la sous-population R/R de la cohorte 1 était de 96,8% avec une borne de non-infériorité de -12%.		

	Il a été décidé que 20% des patients de la cohorte 1 seraient naïfs de tout traitement et inéligibles à l'immunochimiothérapie, soit 37 patients sur la base de 150 au total. La mutation MYD88 (<i>MYD88^{MUT}</i>) étant supposée présente chez 90% des patients, 210 patients au total devaient donc être inclus.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Les données d'efficacité de l'analyse finale réalisée en juin 2020 sur la base de données gelées au 31 août 2019 sont disponibles. La période de suivi se poursuit jusqu'à 5 ans, avec des données finales de suivi attendues en Q3 2022. L'analyse du critère de jugement principal prévoyait de tester deux hypothèses de supériorité, hiérarchisées, effectuées au risque alpha unilatéral de 2.5% : 1) sur le sous-groupe des patients MYD88^{MUT} en rechute ou réfractaire randomisés (population d'intérêt introduite lors du premier amendement au protocole, en date du 1er novembre 2016, après l'inclusion de 67 malades) (sous-population ITT), 2) sur l'ensemble des malades randomisés (population ITT). Elles étaient testées de façon hiérarchique descendante au seuil nominal alpha unilatéral égal à 0,025, et ce, afin de contrôler l'erreur globale de type 1, et selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon : - Le statut CXCR4 (muté <i>versus</i> sauvage / manquant). - Le nombre de ligne(s) de traitement antérieur (1-3 <i>versus</i> >3 pour l'analyse chez les patients R/R (ITT), et 0 <i>versus</i> 1-3 <i>versus</i> >3 pour l'analyse dans la Population globale (ITT). - Le groupe d'âge (≤ 65 ans <i>versus</i> >65 ans). Seule la démonstration de la première hypothèse sur le sous-groupe des patients R/R était nécessaire pour garantir la positivité de l'essai. Il est à noter que le plan statistique initial prévoyait une hypothèse de non-infériorité sur le critère de jugement principal, avec une borne de non-infériorité fixée à -4,5%⁷. L'analyse du critère de jugement secondaire du taux de réponse majeure (TRM) prévoyait un test de non-infériorité dans la population ITT et la sous-population R/R, avec une borne de non-infériorité fixée à -12%. Cette analyse n'était réalisée que si la supériorité du critère de jugement principal était démontrée, et cela au moins dans la population R/R. <u>Analyses de sensibilité</u> Une analyse de sensibilité sur le critère de jugement principal était prévue en retirant la stratification. Une analyse de sensibilité sur le critère de jugement secondaire était prévue dans la population <i>per protocol</i>. <u>Il était prévu plusieurs analyses en sous-groupes</u> du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire TRM sans gestion du risque alpha pour la multiplicité des analyses : - Groupes d'âge (≤ 65 ans et > 65 ans) - Sexe - Régions géographiques - Ligne(s) antérieure(s) de traitement (0 <i>versus</i> 1-3 <i>versus</i> > 3, RR ou naïf)

⁷ Il est à noter que les versions préliminaires du plan d'analyse statistique de l'étude ASPEN, prévoyaient de tester :

- la non-infériorité de zanubrutinib *versus* ibrutinib chez les patients R/R (sous-population ITT), avec une borne de non-infériorité (BNI) de -4,5%.
- la supériorité de zanubrutinib *versus* ibrutinib chez les patients R/R (sous-population ITT).
- la non-infériorité de zanubrutinib *versus* ibrutinib dans la Population globale (ITT).
- la supériorité de zanubrutinib *versus* ibrutinib dans la Population globale (ITT).

Suite à des discussions avec la FDA, le laboratoire a modifié les analyses du critère de jugement principal mais a procédé à ces analyses post-hoc.

- Score ECOG à l'inclusion (0 *versus* ≥ 1)
- Statut mutationnel CXCR4
- Taux d'IgM à l'inclusion
- Taux de $\beta 2$ -microglobuline à l'inclusion (≤ 3 mg/L *versus* > 3 mg/L)
- Taux d'hémoglobine à l'inclusion (≤ 110 g/L *versus* > 110 g/L)
- Taux de plaquettes à l'inclusion ($\leq 100.10^9$ /L *versus* $> 100.10^9$ /L)
- Présence ou non d'une atteinte extra-médullaire
- Score IPSSWM (bas *versus* intermédiaire *versus* élevé)

Populations d'analyse

- **Population globale en intention de traiter (ITT)** : tous les patients randomisés dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.
- **Patients R/R ITT (sous-population ITT)** correspondant aux patients de la Population globale (ITT) ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure

Principaux amendements au protocole

Amendement (date)	Modifications substantielles pertinentes
Amendement n°1 (01 novembre 2016)	A la date de cet amendement, aucun patient n'avait été recruté sur la base du protocole initial datant du 29 juillet 2016. • Modification du critère de jugement principal (proportion de patients ayant obtenu une réponse profonde [RC/TBRP] à la place du taux de réponse majeure TRM=RC/TBRP/RP). • Identification des patients <i>MYD88^{MUT}</i> comme population principale pour la randomisation et les analyses (Cohorte 1). • Révision des hypothèses de calcul de la taille de l'échantillon. • Identification de cohortes distinctes de traitement sur la base du statut mutationnel <i>MYD88</i> : Cohorte 1 (<i>MYD88^{MUT}</i>) et ajout d'une nouvelle Cohorte 2 (<i>MYD88^{WT}</i>).
Amendement n°3 (02 février 2018)	A la date de cet amendement, 222 (67+155) patients avaient déjà été inclus dans l'étude ASPEN. • Mise à jour du nombre total de patients à inclure à environ 210 patients. La Cohorte 1 comprenait environ 150 patients <i>MYD88^{MUT}</i> R/R et 38 patients <i>MYD88^{MUT}</i> naïfs de traitement. La Cohorte 2 comprenait environ 22 patients <i>MYD88^{WT}</i>. • Modification du moment de l'analyse principale passant de 9 mois à 12 mois. • Révision des méthodes d'analyse statistique pour l'analyse des patients R/R <i>MYD88^{MUT}</i>.

Résultats de la cohorte 1 (gel de la base au 31 août 2019) :

Effectifs

Au total, 201 patients ont été randomisés dans la cohorte 1 de l'étude :

- 102 dans le groupe zanubrutinib
- 99 dans le groupe ibrutinib

Trente-sept patients étaient naïfs de tout traitement et non éligibles à un traitement par immuno-chimiothérapie (18,4%) et 164 patients (81,6 %) étaient en rechute ou réfractaire.

Les principales causes de sortie d'étude étaient la progression de la maladie, l'apparition d'effets indésirables non acceptables, et la décision du patient ou de l'investigateur.

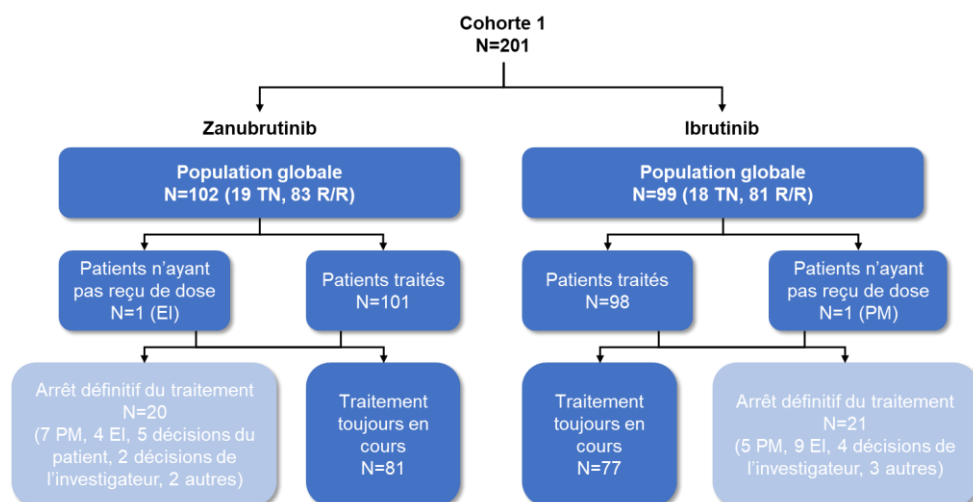


Figure 1. Effectifs de la cohorte 1 de l'étude de phase III ASPEN

EI : évènement indésirable ; ITT : intention de traiter ; PM : progression de la maladie ; R/R : en rechute / réfractaire ; TN : patients naïfs de traitement

Au moment de l'extraction (31 août 2019), 158 patients (78,6%) poursuivaient le traitement (81 patients [79,4%]) dans le groupe zanubrutinib, et 77 patients [77,8%] dans le groupe ibrutinib (Figure 1).

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement étaient les événements indésirables (9 [9,1%] patients dans le groupe ibrutinib et 4 patients [3,9%] dans le groupe zanubrutinib) et la progression de la maladie (5 patients [5,1%] dans le groupe ibrutinib et 7 patients [6,9 %] dans le groupe zanubrutinib).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 201 patients inclus dans l'étude, l'âge médian était de 70 ans (intervalle de 38 à 90 ans). Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les 2 groupes de traitement.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 1 ci-après.

Il est à noter une différence dans les résultats de génotypage CXCR4 entre les deux techniques utilisées.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ASPEN

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio- immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
Âge en années						
Moyenne	70,4	71,4	68,9	69,6	69,2	69,9
Médiane (Min, Max)	74 (50-81)	72 (38-89)	69 (45-87)	69 (52-90)	70 (45-87)	70 (38-90)
≤ 65 ans, n (%)	5 (26,3)	3 (16,7)	36 (43,4)	26 (32,1)	41 (40,2)	29 (29,3)
>75 ans, n (%)	7 (36,8)	6 (33,3)	27 (32,5)	16 (19,8)	34 (33,3)	22 (22,2)
Sexe masculin, n (%)	11 (57,9)	12 (66,7)	58 (69,9)	53 (65,4)	69 (67,6)	65 (65,7)
Statut PS ECOG, n (%)						
0/1	18 (94,7)	16 (88,9)	78 (94,0)	76 (93,8)	96 (94,1)	92 (92,9)
2	1 (5,3)	2 (11,1)	5 (6,0)	5 (6,2)	6 (5,9)	7 (7,1)
Score de risque IPSSWM^a, n (%)						
Intermédiaire	8 (42,1)	8 (44,4)	30 (36,2)	34 (42,0)	38 (37,3)	42 (42,4)
Élevé	10 (52,6)	9 (50,0)	37 (44,6)	35 (43,2)	47 (46,1)	44 (44,4)

Nombre de lignes de traitement précédent						
Médiane (Min, Max)	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-8)	1 (1-6)	1 (0-8)	1 (0-6)
0, n (%)	19 (100)	18 (100)	0	0	19 (18,6)	18 (18,2)
1-3, n (%)	0	0	76 (91,6)	74 (91,4)	76 (74,5)	74 (74,7)
>3, n (%)	0	0	7 (8,4)	7 (8,6)	7 (6,9)	7 (7,1)
Thérapies antérieures n (%)						
Rituximab, ofatumumab)			75 (90,4)	74 (91,4)		
Agents alkylants*			73 (88,0)	66 (81,5)		
Corticostéroïdes			60 (72,3)	50 (61,7)		
Vinca-alkaloïdes	NA	NA	23 (27,7)	18 (22,2)	-	-
Analogues nucléosidiques			21 (25,3)	18 (22,2)		
Inhibiteurs protéasome			10 (12,0)	10 (12,3)		
Anthracyclines			9 (10,8)	9 (11,1)		
Taux d'IgM sérique (g/L)						
Médiane (Min-Max)	35,7 (8,1-87)	36,8 (9,9-100)	30,4 (5,8-73)	33,4 (2,4-108)	31,8 (5,8-87)	34,2 (2,4-108)
≥40 g/L, n (%)	8 (42,1)	8 (44,4)	28 (33,7)	30 (37,0)	36 (35,3)	38 (38,4)
<40 g/L, n (%)	11 (57,9)	10 (55,6)	55 (66,3)	50 (61,7)	66 (64,7)	60 (60,6)
Manquant, n (%)	0	0	0	1 (1,2)	0	1 (1,0)
Génotypage Sanger (laboratoire central)^b, n (%)						
<i>MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT}</i>	18 (94,7)	17 (94,4)	73 (88,0)	73 (90,1)	91 (89,2)	90 (90,9)
<i>MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM}</i>	1 (5,3)	0	10 (12,0)	8 (9,9)	11 (10,8)	8 (8,1)
<i>MYD88^{L265P}/CXCR4^{inconnu}</i>	0	1 (5,6)	0	0	0	1 (1,0)
Génotypage NGS* (laboratoire central), n (%)						
Nombre de patients avec résultats NGS**, n	19	17	79	75	98	92
<i>MYD88^{L265P} / CXCR4^{WT}</i>	11 (58)	16 (94)	54 (68)	56 (75)	65 (66,3)	72 (78,3)
<i>MYD88^{L265P} / CXCR4^{WHIM}</i>	8 (42,1)	1 (5,9)	25 (31,6)	19 (25,3)	33 (33,7)	20 (21,7)
Infiltration médullaire, n (%)						
% cellules tumorales	19 (100)	17 (94,4)	77 (92,8)	72 (88,9)	96 (94,1)	89 (89,9)
Médiane (Min-Max)	70 (10-90)	70 (8-90)	60 (0-90)	60 (0-90)	60 (0-90)	60 (0-90)
Atteintes extra-médullaires, n (%)						
Lymphadénopathie	17 (89,5)	15 (83,3)	64 (77,1)	58 (71,6)	81 (79,4)	73 (73,7)
Splénomégalie	16 (84,2)	14 (77,8)	63 (75,9)	53 (65,4)	79 (77,5)	67 (67,7)
Autre	3 (15,8)	3 (16,7)	14 (16,9)	10 (12,3)	17 (16,7)	13 (13,1)
Laboratoire, n (%)						
Hb ≤110 g/L	16 (84,2)	10 (55,6)	51 (61,4)	43 (53,1)	67 (65,7)	53 (53,5)
Plaquettes ≤100x10 ⁹ /L	2 (10,5)	0	10 (12,0)	12 (14,8)	12 (11,8)	12 (12,1)
NAN ≤1,5x10 ⁹ /L	3 (15,8)	0	8 (9,6)	7 (8,6)	11 (10,8)	7 (7,1)

^a IPSSWM = International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia (âge, hémoglobine, plaquettes, β2-microglobuline, concentration IgM, LDH, albuminémie)

^b PCR par blocage de séquence sauvage pour *MYD88* et séquençage par la méthode de Sanger pour *CXCR4* sur ponction de moelle osseuse. Un patient avait un résultat de séquençage NGS *MYD88^{L265P}/CXCR4^{inconnu}*.

* cyclophosphamide, chlorambucil, bendamustine, ifosfamide, lomustine, melphalan, cisplatine

**analyse *post-hoc* au gel de base du 31 août 2020

► Critère de jugement principal évalué par un CRI en aveugle

Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse du critère de jugement principal (RC ou TBRP) dans la population des patients R/R (sous-population ITT) puis dans la population ITT dans son ensemble (hiérarchie descendante).

Dans la population R/R (sous-population ITT), la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib n'a pas été mise en évidence avec une proportion de patients avec une RC ou une TBRP de 28,9% IC_{95%} [19,5, 39,9] dans le groupe zanubrutinib *versus* 19,8% IC_{95%} [11,7, 30,1] dans le

groupe ibrutinib, soit une différence entre les deux groupes de 10,7% non statistiquement significative (IC_{95%} : [-2,5% ; 23,9%], NS)⁸.

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

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio- immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
Critères combinés (IgM + manifestations extra-médullaires) issus de l'IWM-6						
RC/TBRP, % (IC_{95%})	26,3 (9,1, 51,2)	16,7 (3,6, 41,4)	28,9 (19,5, 39,9)	19,8 (11,7, 30,1)	28,4 (19,9, 38,2)	19,2 (12,0, 28,3)
Différence (zanubrutinib- ibrutinib), % (IC _{95%})	-		10,7 (-2,5, 23,9)		10,2 (-1,5, 22,0)	
<i>p</i>	NE		0,116		0,0921	
RC	0	0	0	0	0	0
TBRP	5 (26,3)	3 (16,7)	24 (28,9)	16 (19,8)	29 (28,4)	19 (19,2)

L'analyse de sensibilité non stratifiée n'a pas été réalisée, la supériorité du zanubrutinib n'ayant pas été démontrée sur le critère de jugement principal.

► Critères de jugement secondaires évalués par le CRI en aveugle

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

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio- immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
TRM, % (IC_{95%})	73,7 (48,8, 90,9)	66,7 (41,0, 86,7)	78,3 (67,9, 86,6)	80,2 (69,9, 88,3)	77,5 (68,1, 85,1)	77,8 (68,3, 85,5)
Différence (zanubrutinib- ibrutinib), % (IC _{95%})	-		-3,5 (-16,0, 9,0)		-0,5 (-12,2, 11,8)	
SSP* évaluée par le CRI, %						
A 12 mois	-		92,4	85,9	89,7	87,2
A 18 mois			85,9	81,7	85	83,8

* Médiane de SSP non atteinte.

Il est à noter que la médiane de survie globale n'était pas atteinte, ni au moment du gel des données du 31/08/2019, ni au 31/08/2020.

⁸ Une analyse post-hoc a été réalisée sur le critère de jugement principal suggérant une non-infériorité : la limite inférieure de l'IC_{95%} pour la différence des taux de RC/TBRP entre zanubrutinib et ibrutinib évalués par le CRI était de 2,5% (IC_{95%} : [-2,5 ; 23,9]), soit à un niveau supérieur à la borne de non-infériorité prédéfinie de -4,5% qui avait été déterminée. Cette borne a été calculée pour préserver au moins 50% de l'effet d'ibrutinib.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ASPEN dans des analyses exploratoires. Du fait du caractère ouvert de l'étude, de l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues de l'étude de phase III ASPEN, mais également issues de :

- 3 études menées chez des patients atteints de la MW (étude de phase I BGB-3111-1002, étude de phase II BGB-3111-210, étude de phase I/II BGB-3111-AU-003) constituant la « population de tolérance MW » dans le tableau ci-dessous ;
- 6 études cliniques menées chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B (soit une indication plus large que la seule MW), traités par zanubrutinib (étude de phase I/II BGB-3111-AU-003, étude de phase III BGB-311-302/ASPEN et 4 autres études conduites en Chine) constituant la « population de tolérance zanubrutinib » dans le tableau ci-dessous.

Les données de tolérance de l'étude de phase III ASPEN sont issues de l'analyse des données gelées à la date du 31 août 2020, correspondant à un suivi médian de 30,82 mois pour le groupe zanubrutinib et de 31,28 mois pour le groupe ibrutinib.

EI, n (%)	Etude ASPEN Cohorte 1 Population de tolérance 31 août 2020		Population de tolérance MW N=253	Population de tolérance zanubrutinib N=779
	Ibrutinib N=98	Zanubrutinib N=101		
Patients avec un EI	98 (100)	100 (99,0)	250 (98,5)	767 (98,5)
Grades ≥ 3	68 (69,4)	69 (68,3)	175 (69,2)	527 (67,7)
EI grave (EIG)	46 (46,9)	49 (48,5)	129 (51,0)	373 (47,9)
Décès	4 (4,1)	1 (1,0)	12 (4,7)	43 (5,5)
Arrêt du traitement	15 (15,3)	5 (5,0)	26 (10,3)	87 (11,2)
Diminution de la dose	25 (25,5)	15 (14,9)	27 (10,7)	63 (8,1)
Interruption temporaire	54 (55,1)	55 (54,5)	123 (48,6)	310 (39,8)
EI relié au traitement	86 (87,8)	83 (82,2)	208 (82,2)	642 (82,4)
Grades ≥ 3	47 (48,0)	37 (36,6)	102 (40,3)	297 (38,1)
EIG	25 (25,5)	18 (17,8)	47 (18,6)	141 (18,1)
Décès	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (1,2)	13 (1,7)
Arrêt du traitement	10 (10,2)	3 (3,0)	10 (4,0)	36 (4,6)
Diminution de dose	86 (87,8)	83 (82,2)	ND	ND

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

► **Événements indésirables d'intérêts**

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

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

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

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

traitement a été rapportée chez 1 patient traité par ibrutinib (hémopéricarde) et 1 patient traité par zanubrutinib (hémorragie sous-durale).

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

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

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

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BRUKINSA (zanubrutinib) (version 1.0 du 13 novembre 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hémorragie
Risques importants potentiels	- Arythmie cardiaque, principalement fibrillation/flutter auriculaire - Infections (incluant réactivation du virus de l'hépatite B) - Secondes tumeurs malignes primitives (autres que les cancers cutanés non mélanomateux) - Cancer cutané non mélanomateux secondaire - Interactions médicamenteuses avec les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A - Tératogénicité
Informations manquantes	- Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère - Tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale sévère/en dialyse - Tolérance à long terme (>2 ans) - Sécurité d'emploi dans la population pédiatrique - Sécurité d'emploi en cas de grossesse ou d'allaitement

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PBRER couvrant la période du 14 novembre 2019 au 13 novembre 2021 concernant la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib).

Aucun nouveau signal de tolérance n'est apparu au cours de la période.

7.3.4 Données issues du RCP

Le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) porte sur des données groupées provenant de plusieurs études cliniques menées chez des patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B.

« Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) sont la neutropénie (56,2%), la thrombopénie (45,1%), une infection des voies aériennes supérieures (44,3%), une hémorragie/un hématome (32,2%), un rash (29,8%), des ecchymoses (29,1%), l'anémie (28,9%), des douleurs musculosquelettiques (24,3%), de la diarrhée (23,6 %), une pneumonie (22,1%) et de la toux (21,7%).

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents ($> 5\%$) sont la neutropénie (28,0%), la pneumonie (11,6%), la thrombopénie (11,4%) et l'anémie (6,9%).

Parmi les 779 patients traités par zanubrutinib, 3,6% des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné un arrêt du traitement était la pneumonie (1,8%). 4,9% des patients ont eu un effet indésirable ayant entraîné une réduction de la dose. »

07.4 Données d'utilisation

BRUKINSA (zanubrutinib) a fait l'objet d'ATU nominatives à partir de mai 2021 puis une ATU de cohorte a été notifiée par l'ANSM le 30/06/2021 et a débuté le 22/07/2021, dans une indication plus restreinte que l'AMM : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement préalable **et qui sont intolérants ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib**, ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une immunochimiothérapie **et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib** ».

Au 30/12/2021, 22 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte, parmi lesquels 3 patients avaient déjà bénéficié de BRUKINSA (zanubrutinib) dans le cadre de l'ATU nominative. La totalité des patients étaient en rechute, et avaient précédemment reçu de l'ibrutinib.

Au 25/01/2022, 33 patients étaient inclus dans l'ATU de cohorte, le rapport d'analyse de ces patients n'était pas encore disponible lors de l'examen de BRUKINSA (zanubrutinib) en Commission.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription au remboursement de la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, gélule en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW), qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première ligne de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie.

La demande repose sur une étude clinique de phase III (ASPEN) de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert comparant BRUKINSA (zanubrutinib) à IMBRUVICA (ibrutinib) chez des patients atteints d'une MW, porteurs de la mutation MYD88, naïfs de traitement et inéligibles à une chimio-immunothérapie ou préalablement traités. Les patients ont été randomisés dans le groupe zanubrutinib (n=102 patients) et dans le groupe ibrutinib (n=99 patients). Une stratification a été réalisée sur plusieurs facteurs qui sont l'âge, le statut CXCR4 et le nombre de lignes de traitement antérieur.

Parmi les 201 patients inclus dans l'étude, l'âge médian était de 70 ans (intervalle de 38 à 90 ans). Une cohorte (dite cohorte 1) comportait une minorité de patients (n=37, 18,4%) naïfs de traitement et ne pouvant être traités par une immuno-chimiothérapie et une majorité (soit 164 patients, 81,6%) étaient en rechute ou réfractaire (R/R).

Le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse principale (gel des données au 31 août 2019).

Cette étude comportait une seconde cohorte composée de 28 patients atteints de MW sans mutation MYD88, ou pour lesquels le séquençage était manquant ou non conclusif pour lesquels le seul traitement proposé était le zanubrutinib en monothérapie, en ouvert, sans comparaison à l'ibrutinib. Les résultats exploratoires de cette cohorte non comparative portant sur un faible effectif de patients ne sont pas présentés dans le présent avis car non interprétables.

Le laboratoire a également fourni des données préliminaires issues de l'ATU.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète (RC) ou de très bonne réponse partielle (TBRP), évaluées en aveugle par un CRI.

Le suivi médian des patients (gel des données au 31 août 2019) a été respectivement de 19,5 et 19,4 mois pour les groupes zanubrutinib et ibrutinib.

La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal, que ce soit dans la population des patients en rechute/réfractaires (sous-population ITT) ou dans la population globale ITT incluant les patients en rechute/réfractaires et les patients naïfs de tout traitement :

- Dans la population R/R (sous-population ITT), la proportion de patients avec une RC ou une TBRP était de 28,9% IC_{95%} [19,5, 39,9] dans le groupe zanubrutinib *versus* 19,8% IC_{95%} [11,7, 30,1] dans le groupe ibrutinib, soit une différence entre les deux groupes de 10,7% (IC_{95%} : [-2,5% ; 23,9%], NS).
- Dans la population ITT globale, la proportion de patients avec une RC ou une TBRP était de 28,4% IC_{95%} [19,9, 38,2] dans le groupe zanubrutinib *versus* 19,2% IC_{95%} [12,0, 28,3] dans le groupe ibrutinib soit une différence de 10,2% (IC_{95%} : [-1,5% ; 22,0%], NS).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires, qui comprenaient notamment la survie sans progression et la survie globale, étaient exploratoires.

Les critères de qualité de vie (questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D) étaient également exploratoires, sans contrôle de l'inflation du risque alpha qui plus est dans cette étude en ouvert, ne permettant pas d'évaluer l'impact de BRUKINSA (zanubrutinib) sur l'amélioration de la qualité de vie.

► Tolérance

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

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

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient :

- dans le groupe zanubrutinib : la neutropénie (n=22 ; 21,8%), la diarrhée et la fatigue (n=11 ; 10,9%), la contusion (n=10 ; 9,9%) ;
- dans le groupe ibrutinib : diarrhées (n=26 ; 26,5%), contusion (n=23 ; 23,5%), infections respiratoires hautes (n=15 ; 15,3%), épistaxis, hypertension et fibrillation atriale (n=15 ; 15,3% pour chacun).

L'arrêt du traitement suite à la survenue d'un événement indésirable a concerné 5 patients (5%) dans le groupe zanubrutinib, et 15 patients (15,3%) dans le groupe ibrutinib.

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

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

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

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

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

L'incidence cumulée des hémorragies était plus élevée chez les patients traités par ibrutinib avec 59 (60,2%) événements *versus* 56 (55,4%) chez les patients traités par zanubrutinib.

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

Un total de 16 (16,3%) patients traités par ibrutinib *versus* 33 (32,7%) patients traités par zanubrutinib ont rapporté au moins 1 occurrence d'une neutropénie de tout grade (incluant les termes préférés neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile et/ou septicémie neutropénique) relié ou non.

De plus, le suivi de pharmacovigilance international PBREB n'a pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance sur la période du 14 novembre 2019 au 13 novembre 2021.

■ Discussion

Au total, il n'a pas été mis en évidence de supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib (absence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes) sur le critère de jugement principal.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la réalisation de l'étude en ouvert n'est pas justifiée, même si un comité de revue indépendant a évalué les réponses en aveugle pour l'analyse principale ;
- l'étude a inclus une population hétérogène, avec une minorité de patients (n=37, 18,4%) naïfs de traitement et ne pouvant être traités par une immuno-chimiothérapie sans faire l'objet d'hypothèse statistique quant à leur représentation dans l'échantillon, ce qui rend difficile l'appréciation de la quantité d'effet en première ligne ;
- le critère de jugement principal, à savoir la réponse complète ou la très bonne réponse partielle, n'apparaît pas comme le plus cliniquement pertinent pour un essai de phase III; malgré le fait qu'il s'agisse d'une maladie indolente, la survie sans progression comme critère de jugement principal aurait été plus pertinente. Il est à noter de plus que le critère de jugement principal a été modifié lors d'un amendement, le critère initialement choisi étant le taux de réponse majeure (TRM=RC/TBRP/RP) ;
- il est à noter un amendement dans le plan d'analyse statistique en octobre 2019 quant à l'objectif de l'étude sur le critère de jugement principal : l'objectif de démonstration d'une non-infériorité initialement prévu, avec un calcul discutable de la borne pour préserver au moins 50% de l'effet d'ibrutinib, dans la sous-population R/R a été remplacé par un objectif de démonstration d'une supériorité, sans réajustement du calcul de la taille de l'échantillon. Le laboratoire a cependant procédé à une analyse post hoc de la non-infériorité du zanubrutinib *versus* l'ibrutinib sur le critère de jugement principal ; la conclusion de non-infériorité rapportée ne peut donc être qu'exploratoire ;
- les résultats de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement secondaires non hiérarchisés cliniquement pertinents) étaient exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée ;
- la Commission regrette l'absence de résultats d'efficacité exploitables dans la cohorte non comparative composée d'un faible effectif de 28 patients atteints de MW sans mutation MYD88, qui serait de plus mauvais pronostic, ou pour lesquels le séquençage était manquant ou non conclusif ;
- la Commission regrette l'absence de formulation d'hypothèses sur la tolérance en termes de survenue de fibrillation auriculaire dans les critères de jugement choisis pour l'étude de phase III, compte-tenu du profil de tolérance connu de l'ibrutinib ; elle regrette que la recherche de cet événement n'ait pas été standardisée dans cet essai en ouvert ;
- il persiste des incertitudes sur le profil de tolérance cardiovasculaire du zanubrutinib, avec un recul limité dans l'étude de phase III à un peu plus de 2 ans, au regard de la survenue de fibrillation/flutter auriculaire qui apparaît moins fréquente dans le groupe zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib alors que l'étude a exclu les patients avec une maladie cardiovasculaire cliniquement active ou un allongement de l'intervalle QTcF >480 ms ; à noter que le plan de gestion des risques du zanubrutinib comporte comme risque important potentiel l'arythmie cardiaque, principalement fibrillation/flutter auriculaire et son RCP comporte également une mise en garde relative à la survenue de fibrillation et flutter auriculaire ;

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

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de BRUKINSA (zanubrutinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de BRUKINSA (zanubrutinib).

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Les résultats avec une période de suivi de 5 ans de l'étude pivotale de phase III ASPEN / BGB-3111-302 sont attendus pour février 2022.

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Tumeurs malignes à cellules B		
BGB-3111-LTE1	Etude ouverte, multicentrique, non randomisée visant à évaluer le profil de sécurité à long terme de zanubrutinib (en monothérapie ou en association avec tislelizumab) chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B qui ont participé aux essais cliniques de zanubrutinib.	Rapport final : Q4 2025
Lymphomes B		
BGB-3111-113	Etude d'interactions médicamenteuses entre zanubrutinib et les inhibiteurs modérés (fluconazole, diltiazem) à sévères (voriconazole, clarithromycine) du CYP3A.	Rapport final : Q3 2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

La plasmaphérèse est recommandée uniquement en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM.

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

D'après les recommandations de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) datant de 2018, et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mises à jour en juin 2021⁹, le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement) repose¹ :

- En première intention sur une association rituximab et un agent alkylant (cyclophosphamide ou bendamustine) ou un inhibiteur du protéasome (bortezomib) ;

⁹ NCCN. Guide des pratiques cliniques du NCCN oncologie : Macroglobulinémie de Waldenström/Lymphome lymphoplasmocytaire. Version 1.2022. MAJ le 24 juin 2021

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

Compte tenu des possibilités thérapeutiques existantes de profil différent (tolérance, taux de réponse...), les situations dans lesquelles les patients ne pourraient pas recevoir un protocole d'immunochimiothérapie en 1^{ère} ligne sont rares, et la réflexion du clinicien devra prendre en compte l'amélioration ou a minima l'absence de dégradation de la qualité de vie du patient et l'éligibilité à un traitement systémique.

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

Le traitement de deuxième ligne¹ ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

IMBRUVICA (ibrutinib) a également l'AMM en monothérapie comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ou en association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints d'une MW mais la Commission a considéré que son SMR (service médical rendu) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans ces indications^{4,5}.

A noter que les recommandations américaines du NCCN préconisent l'utilisation préférentielle du zanubrutinib ou de l'ibrutinib ± rituximab en 2^{ème} ligne et plus.

Place de BRUKINSA (zanubrutinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostic, avec principalement des patients en rechute ou réfractaire (82 %), et seulement 18 % de patients en première ligne ;
- de l'absence de supériorité démontrée en termes de réponse complète ou de très bonne réponse partielle par rapport à ibrutinib dont la pertinence en tant que critère de jugement principal était par ailleurs discutable ;
- de l'impossibilité de conclure sur l'apport du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib en termes de survie sans progression et de survie globale, critères plus pertinents, mais qui étaient des critères de jugement secondaires non hiérarchisés exploratoires ;
- du profil de tolérance du zanubrutinib qui semble différer de celui de l'ibrutinib dans la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts, qui ont été moins souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la fibrillation/flutter auriculaire, l'hypertension, les hémorragies, et plus souvent rapportés avec le zanubrutinib concernant la survenue de neutropénie. Toutefois, le caractère ouvert de l'étude, le moindre recul d'utilisation du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sont à prendre en compte et les résultats de l'étude de phase III ne permettent pas de lever totalement les incertitudes sur le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) ;

la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie n'a pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, ou en 2^{ème} ligne après avoir reçu un traitement antérieur.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie rare et mettant en jeu le pronostic vital, en particulier après échec de plusieurs lignes de traitement.

► La spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) est un médicament à visée curative.

► En raison de l'absence de démonstration d'une supériorité de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) en termes de réponse complète ou de très bonne réponse partielle (critère de jugement principal), de l'absence de données robustes sur la survie sans progression et la survie globale et des incertitudes sur le profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib), le rapport efficacité/effets indésirables de BRUKINSA (zanubrutinib) est mal établi.

► En 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans cette indication, néanmoins les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'autres médicaments comme précisé dans le chapitre « 05 comparateurs cliniquement pertinents ». En 2^{de} ligne et plus, il existe une alternative ayant l'AMM, IMBRUVICA (ibrutinib) et des alternatives recommandées (cf chapitre « 05 comparateurs cliniquement pertinents »).

► BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place en monothérapie dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, ou en 2^{ème} ligne après avoir reçu un traitement antérieur.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert, de l'absence de réponse au besoin identifié avec l'absence d'impact supplémentaire démontré de BRUKINSA (zanubrutinib) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie, compte tenu du caractère exploratoire des résultats sur ces critères dans l'étude de phase III,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins en l'absence de données.

BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRUKINSA (zanubrutinib) est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 02/12/2021 Date d'examen : 02/02/2022 Date d'adoption : 16/02/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	BRUKINSA 80 mg, gélule Boîte de 120 gélules (CIP 34009 302 423 9 1)
Demandeur	BEIGENE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2021 Plan de gestion des risques ATU nominatives à partir de mai 2021, puis ATU de cohorte depuis le 30/06/2021.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	L01EL03 Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire