

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

zanubrutinib

**BRUKINSA 80 mg,**

gélule

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 6 septembre 2023

- Leucémie lymphoïde chronique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement :**

- chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;
- chez les patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

**Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.**

**Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>BRUKINSA (zanubrutinib) est une option de traitement supplémentaire de 1<sup>ère</sup> ligne de la LLC :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ;</li> <li>– ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.</li> </ul> <p>BRUKINSA (zanubrutinib) est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, la place de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport au VENCLYXTO (vénétoclax) ou à CALQUENCE (acalabrutinib) ne peut être déterminée.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>IMPORTANT :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ne présentant pas de délétion</li> </ul>

	<p>17p et/ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 ;</li> <li>- chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT :</b></p> <p><b>Chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine</b></p>
<p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p>→ <b>Chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une supériorité du zanubrutinib par rapport à l'association rituximab-bendamustine (BR), mise en évidence dans l'étude SEQUOIA en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; médiane non atteinte dans le groupe zanubrutinib et de 33,7 mois dans le groupe BR ; HR = 0,42 (IC95% [0,28 ; 0,63], p&lt;0,0001) – population ITT) ;</li> <li>- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;</li> <li>- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;</li> <li>- de l'absence de conclusion possible quant aux comparaisons indirectes versus l'ibrutinib du fait de résultats non significatifs en matière de survie sans progression ou de survie globale ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) apporte, au même titre qu'IMBRUVICA (ibrutinib), une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) par rapport au protocole rituximab-bendamustine.</b></p> <p><b>Chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine : sans objet</b></p> <p><b>Chez les patients adultes atteints d'une LLC, non précédemment traités, et présentant la délétion 17p et/ou la mutation TP53</b></p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats issus d'une cohorte non comparative de patients dans l'étude SEQUOIA ;</li> <li>- de l'impossibilité de tirer de conclusion quant à l'apport du zanubrutinib par rapport aux autres alternatives disponibles tant en matière d'efficacité que de tolérance en l'absence de donnée comparative ;</li> </ul> <p><b>la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.</b></p>

**Chez les patients adultes atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (2<sup>ème</sup> ligne et plus)**

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité puis de la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib, mise en évidence dans l'étude ALPINE en matière de taux de réponse globale et de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une médiane de SSP non atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC<sub>95%</sub> [34,3 ; NE]) et de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC<sub>95%</sub> [33,3 ; NE]) avec un HR=0,65 (0,49 ; 0,86) ;
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (critère de jugement exploratoire) ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- de l'impossibilité de tirer des conclusions robustes quant à un meilleur profil de tolérance de zanubrutinib par rapport à ibrutinib en matière de fibrillations et flutters auriculaires, du fait de faiblesses méthodologiques, et compte-tenu des méthodes de détection ;
- de l'utilisation réduite de l'ibrutinib au profit des inhibiteurs de BTK de deuxième génération à ce stade de la maladie,

**la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à ibrutinib dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.**

<b>Population cible</b>	Au total, la population cible de BRUKINSA (zanubrutinib) est estimée à environ 2510 patients par an.
<b>Demande de données</b>	Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.2.1 LLC non précédemment traitée	7
2.2.2 LLC en rechute/réfractaire (2ème ligne et plus)	10
2.3 Couverture du besoin médical	12
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>12</b>
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 LLC non précédemment traitée	12
3.2.2 LLC en rechute/réfractaire : Etude ALPINE	19
3.3 Profil de tolérance	28
3.3.1 Profil de tolérance général du zanubrutinib	28
3.3.2 Incidence des fibrillations / flutters auriculaires	30
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	31
3.5 Programme d'études	31
<b>4. Discussion</b>	<b>32</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>33</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	33
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	33
5.3 Service Médical Rendu	34
5.3.1 Dans la LLC non précédemment traitée	34
5.3.2 Dans la LLC en rechute/réfractaire	35
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.4.1 Dans la LLC non précédemment traitée	35
5.4.2 Dans la LLC en rechute/réfractaire	36
5.5 Population cible	37
5.6 Autres recommandations de la Commission	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Septembre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b> <b>Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentation concernée*</b>	zanubrutinib (code ATC : L01EL03) <b>BRUKINSA 80 mg, gélule</b> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélules (CIP : 34009 302 423 9 1)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	BeiGene France Sarl
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM : « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) »</b> <b>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</b> Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) <b>non précédemment traités</b> , uniquement : – Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose. – Chez les patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Traitement des patients adultes atteints de LLC <b>ayant reçu au moins un traitement antérieur.</b> Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 Date des rectificatifs et teneur : – 28/10/2022 : extension d'indication dans le lymphome de la zone marginale – 15/11/2022 : extension d'indication dans la leucémie lymphoïde chronique PGR
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	« La dose quotidienne totale recommandée de zanubrutinib est de 320 mg. La dose quotidienne peut être prise une fois par jour (quatre gélules de 80 mg) ou divisée en deux prises de 160 mg deux fois par jour (deux gélules de 80 mg). Le traitement par Brukinsa doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable » Pour plus de précision, se référer au RCP
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), cette dernière étant une molécule de signalisation du récepteur d'antigène des lymphocytes B (BCR).

<b>Mécanisme d'action</b>	Dans les lymphocytes B, la signalisation de la BTK entraîne l'activation des voies nécessaires à la prolifération, la circulation, la chimiotaxie et l'adhérence des lymphocytes B.
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour l'Europe : la prise en charge est en cours d'évaluation</p> <p>Pour les Etats-Unis : « <i>treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia</i> ».</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>BRUKINSA (zanubrutinib) est également indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– « 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<sup>1</sup> ;</li> <li>– en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anticorps anti-CD20 »</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 5 juillet 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 19 juillet 2023.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 6 septembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine retrouvant une hyperlymphocytose.

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

Le retentissement et l'évolution clinique sont hétérogènes : certains patients n'auront pas besoin d'être traités (surveillance) pendant plusieurs années du fait d'une maladie stable, d'autres vont évoluer avec l'apparition de cytopénies ou d'adénopathies nécessitant la mise en place d'un traitement systémique. Cette pathologie se caractérise par des phases de rechutes et de rémission nécessitant plusieurs lignes de traitement.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les complications infectieuses. Dans de rares cas, la LLC peut se compliquer en syndrome de Richter, qui correspond à une transformation en lymphome de haut grade de malignité.

<sup>1</sup> La HAS a rendu un avis défavorable au remboursement dans cette indication en date du 30/03/2022.

## Épidémiologie

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)<sup>2</sup>, l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 en France en 2018 ; ce qui représente un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence standardisée est restée stable avec une légère diminution sur la période 2010-2018. La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sexe ratio homme/femme de 1,9), avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans chez l'homme versus 73 ans chez la femme.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Un bilan génétique pré-thérapeutique est une étape essentielle à la prise en charge de cette pathologie, tant pour orienter les choix thérapeutiques que pour la valeur pronostique de certaines mutations<sup>3</sup>. Par exemple, les anomalies TP53 sont prédictives d'une résistance à la chimiothérapie, et leur acquisition augmente avec l'évolution de la maladie. La dél(17p), recherchée systématiquement, est également de mauvais pronostic. La mutation somatique sur la chaîne lourde des immunoglobulines (IGVH) est plutôt de bon pronostic, et est un marqueur prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie.

### 2.2.1 LLC non précédemment traitée

Selon les recommandations de l'ESMO 2021<sup>4</sup>, du groupe français FILO 2021<sup>5</sup> (actualisation en 2023 des algorithmes de prise en charge<sup>6</sup>), et selon celles américaines du NCCN 2023<sup>7</sup>, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai). En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie<sup>8</sup>. En cas de retentissement pathologique ou de complication de la maladie, et notamment de syndrome tumoral et/ou de cytopénies, un traitement est nécessaire.

Chez les malades nécessitant un **traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**, le choix de celui-ci dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la del(17p) et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

### En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une del(17p) :

→ **IMBRUVICA (ibrutinib)** en monothérapie est actuellement le traitement de référence ;

<sup>2</sup> Le Guyader-Peyrou S. et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2 - Hémopathies malignes. Juillet 2019.

<sup>3</sup> Baran-Marszak F. Bilan préthérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique : quel bilan génétique et pourquoi ? . Hématologie vol26, supp3. Septembre 2020.

<sup>4</sup> B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33

<sup>5</sup> Quinquenel A, Aurrant-Schlein T, Clavert A et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Novembre 2021

<sup>6</sup> Aurrant T. et al. Recommandations de prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique – actualisation des algorithmes de traitement. Disponible sur <https://www.filo-leucemie.org/upload/files/texte%20algorithmes%20mars%202023%20def.pdf>

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma V2.2023 25/01/2023.

<sup>8</sup> Une maladie active est caractérisée par au moins l'un des signes suivants une atteinte médullaire (anémie, thrombocytopénie), splénomégalie massive, ganglions volumineux, anémie ou thrombocytopénie auto-immunes, progression de la lymphocytose ou signes généraux.

- ➔ L'association **VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)**
- ➔ CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab est une option thérapeutique ;

### En l'absence de mutation TP53 et de del(17p) :

- **Chez les patients sans comorbidités significatives**, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient<sup>9</sup>.
- ➔ Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association **IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab**.
- ➔ En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association **IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab** est le traitement de première intention.

A noter qu'en France, **IMBRUVICA (ibrutinib)** en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1ère ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 et de del(17p). En revanche, la Commission a rendu un avis favorable au remboursement pour l'association **IMBRUVICA (ibrutinib) + VENCLYXTO (vénétoclax)** chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose<sup>10</sup>.

- **Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités** les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
  - ➔ Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie : **GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-CIb)**, **MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)** ;
  - ➔ Les thérapies ciblées : **VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)**, l'association **IMBRUVICA (ibrutinib) + VENCLYXTO (vénétoclax)**, **IMBRUVICA (ibrutinib)** en monothérapie, **CALQUENCE (acalabrutinib) +/- GAZYVARO (obinutuzumab)** ;

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de la LLC non précédemment traitée

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Immunothérapies anti CD20</b>				
<b>MABTHERA</b> (rituximab) Roche et biosimilaires	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie.	25/05/2011	<b>Important</b>	<b>ASMR III</b> pour l'association fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) par rapport à FC.
<b>GAZYVARO</b> (obinutuzumab) Roche	En association au chlorambucil, pour le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, et	18/02/2015	<b>Important</b>	<b>ASMR III</b> dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et

<sup>9</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à **IMBRUVICA** en date du 03 février 2021.

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence du 22 mars 2023 concernant la spécialité **IMBRUVICA (ibrutinib)**, en association au vénétoclax.

	présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.			présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.
--	--	--	--	--

### Chimiothérapie

<b>CHLORAMINOPHENE</b> (chlorambucil) Techni-Pharma	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	27/02/2019	<b>Important</b>	<b>ASMR V</b> dans la stratégie dans une population restreinte constituée de patients ≥ 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile/impossible l'utilisation de la fludarabine.
---	------------------------------------	------------	------------------	---

### Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B

<b>IMBRUVICA</b> (ibrutinib) Janssen-Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) [...] en première ligne en cas de del(17p) ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.	17/06/2015	<b>Important</b>	<b>ASMR III</b> au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, dans la stratégie chez les patients présentant une del(17p) ou une mutation TP53 et pour lesquels une immunochimiothérapie n'est pas appropriée.
	En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	20/03/2020	<b>Important</b> uniquement chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose	<b>ASMR IV</b> versus l'association bendamustine/rituximab chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.
	En association au rituximab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	03/02/2021	<b>Important</b>	<b>ASMR III</b> par rapport au protocole dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne de la LLC chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53.
	En association au vénétoclax, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités ne présentant pas de délétion 17p et/ou une mutation TP53, et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose.	22/03/2023	<b>Important</b>	<b>ASMR IV</b> par rapport à l'association obinutuzumab + chlorambucil.
<b>CALQUENCE</b> (acalabrutinib) AstraZeneca	En monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	05/05/2021	<b>Important</b> uniquement : <ul style="list-style-type: none"> <li>– chez les patients sans délétion 17p / mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine</li> <li>– chez les patients présentant un statut cytogénétique de mauvais</li> </ul>	<b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, ou chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

			pronostic (délétion 17p ou mutation TP53).
<b>Inhibiteur du BCL-2</b>			
<b>VENCLYXTO</b> (vénétoclax)	En association avec l'obinutuzumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée	30/06/2022 11/10/2022	<b>Accès précoce post-AMM</b> uniquement chez patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53.
			<b>SMR important</b>

Il est à noter que la bendamustine<sup>11</sup> en association au rituximab est recommandée et utilisée hors AMM chez les patients inéligibles au protocole standard FCR (fludarabine – cyclophosphamide – rituximab).

### ➔ Traitements non-médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles. Compte tenu de la médiane d'âge avancée au diagnostic, elle ne constitue pas un standard de traitement.

## 2.2.2 LLC en rechute/réfractaire (2ème ligne et plus)

Une grande majorité des patients rechuteront ou seront réfractaires au traitement de 1ère ligne<sup>12</sup>. La mise en place d'un traitement de 2ème et plus se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1ère ligne de traitement.

Le choix du traitement dépendra de l'existence ou non de la del(17p) ou la mutation TP53, l'état général du patient, la nature du traitement antérieur, et la durée de la dernière réponse.

D'après les recommandations européennes de l'ESMO (2021<sup>4</sup>), du groupe français FILO (2021<sup>5</sup> ; 2023<sup>6</sup>) et américaines du NCCN (2023<sup>7</sup>), **les traitements de deuxième ligne et plus peuvent être, selon les antécédents médicaux et l'état général du patient :**

- ibrutinib (IMBRUVICA)
- acalabrutinib (CALQUENCE)
- idelalisib (ZYDELIG) + rituximab
- vénétoclax (VENCLYXTO) + rituximab
- vénétoclax (VENCLYXTO) en monothérapie

<sup>11</sup> La spécialité LEVACT à base de bendamustine n'est plus commercialisée, seuls les génériques sont disponibles.

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de Transparence du 17 juin 2015 concernant la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib).

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de la LLC à partir de la 2ème ligne de traitement

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Immunothérapies anti CD20</b>				
<b>MABTHERA</b> (rituximab) Roche et biosimilaires	<b>En association à une chimiothérapie</b> , traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires	18/07/2012	<b>Important</b>	ASMR III dans la stratégie thérapeutique.
<b>Inhibiteurs du récepteur antigénique des cellules B</b>				
<b>IMBRUVICA</b> (ibrutinib) Janssen-Cilag	<b>En monothérapie</b> , traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015	<b>Important</b>	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.
<b>CALQUENCE</b> (acalabrutinib) AstraZeneca	<b>En monothérapie</b> , traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	15/12/2021	<b>Important</b>	ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, chez les patients atteints d'une LLC, ayant reçu au moins un traitement antérieur (quel que soit le statut mutationnel).
<b>Inhibiteur du PI3K</b>				
<b>ZYDELIG</b> (Idelalisib) Gilead Sciences	Traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) <b>en association au rituximab</b> ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015	<b>Important</b>	ASMR III, au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, dans la stratégie de prise en charge.
<b>Inhibiteur du BCL-2</b>				
<b>VENCLYXTO</b> (vénétoclax) Abbvie	<b>En monothérapie</b> : traitement de la LLC <b>en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec</b> à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	05/07/2017	<b>Important</b>	ASMR V dans la stratégie de prise en charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
	<b>En monothérapie</b> : le traitement de la LLC <b>en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53</b> chez les patients adultes <b>en échec</b> à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.			
	<b>En association avec le rituximab</b> pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique	04/09/2019	<b>Important</b>	ASMR IV par rapport à l'association bendamustine + rituximab.

### → Traitements non-médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles. Compte tenu de la médiane d'âge avancée au diagnostic, elle ne constitue pas un standard de traitement.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles, en 1<sup>ère</sup> ligne et 2<sup>ème</sup> ligne et plus de la leucémie lymphoïde chronique. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de nouveaux traitements retardant la rechute et améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de BRUKINSA (zanubrutinib) repose sur deux études cliniques de phase III :

- **L'étude SEQUOIA** composée de 2 cohortes, réalisée en ouvert chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un lymphome à petits lymphocytes naïfs de traitement, sans délétion 17p et non éligibles à un traitement par le protocole de fludarabine à haute dose FCR (cohorte 1 comparative, versus l'association bendamustine/rituximab (BR), ou ayant une délétion 17p (cohorte 2 non comparative).
- **L'étude ALPINE** réalisée chez patients atteints de LLC en rechute/réfractaire, ayant comparé zanubrutinib en monothérapie à l'ibrutinib.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte ajustée par appariement issue des données des études ALLIANCE (étude pivotale d'ibrutinib) et SEQUOIA.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 LLC non précédemment traitée

##### 3.2.1.1 Etude SEQUOIA

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, ayant inclus des patients dans plusieurs cohortes (cf. Figure 1) :

- **Cohorte 1 comparative (groupes A et B) : patients atteints de LLC non précédemment traitée, sans mutation del17p ;**
- Cohorte 1a comparative (Chine uniquement) : patients atteints de LLC non précédemment traitée, sans mutation del17p ;
- Cohorte 2 non comparative (groupe C) : patients atteints de LLC non précédemment traitée, avec mutation del17p ;

- Cohorte 3 non comparative (groupe D) : patients atteints de LLC non précédemment traitée, avec mutation del17p ou TP53. Cette cohorte évalue l'association zanubrutinib-vénétoclax, qui ne figure pas dans l'AMM de zanubrutinib ; elle ne sera donc pas décrite.

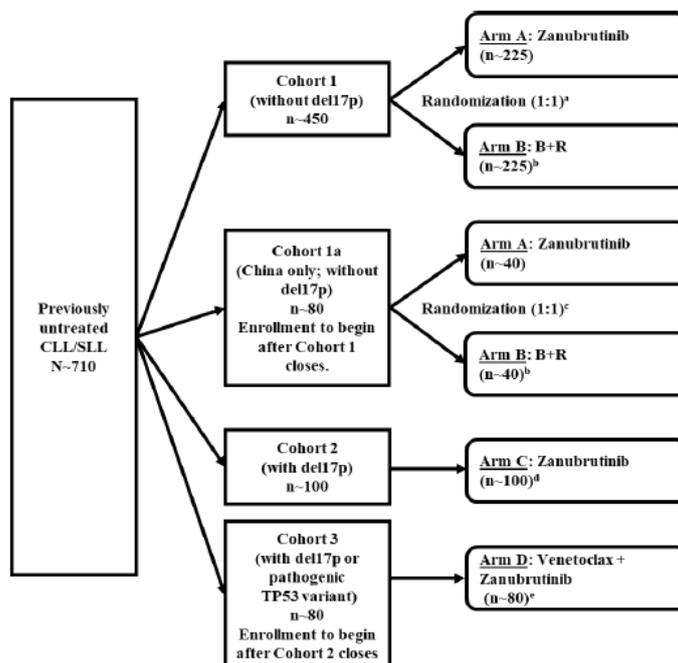


Figure 1 : design de l'étude SEQUOIA (source : SAP de l'étude 13/05/2021)

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie sans progression obtenu sous zanubrutinib par rapport à l'association bendamustine-rituximab (BR) chez les patients atteints d'une LLC (sans del17p) non précédemment traitée [cohorte 1].

Concernant la cohorte 1 :

- Les patients devaient être inéligibles à un traitement par le protocole FCR (fludarabine-cyclophosphamide-rituximab)<sup>13</sup> [la définition de l'inéligibilité a été précisée dans l'amendement 1 au protocole ayant eu lieu en novembre 2018] et avoir un score ECOG compris entre 0 et 2 ;
- La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 65 vs ≥ 65 ans), stade de Binet (C vs A/B), statut IGVH (muté vs non muté) et la région géographique (Amérique du Nord vs Europe vs Asie-Pacifique) ; cette dernière a finalement été supprimée après l'amendement 1 en novembre 2018.

Après une période de sélection de 35 jours, les patients recevaient un traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une période de suivi était ensuite prévue jusqu'à la fin de l'étude ou le décès du patient. Un cross-over était possible en cas de progression pour les patients du groupe BR vers le groupe Z (groupe zanubrutinib).

Le premier patient a été randomisé le 31/10/2017. L'analyse a été réalisée au 07/05/2021. L'étude est toujours en cours.

<sup>13</sup> L'inéligibilité au protocole FCR était définie comme un âge ≥ 65 ans ou âgé de 18 à 64 ans avec au moins un des critères suivants : score CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6, Clairance créatinine < 70 mL/min, antécédents d'infection grave (infections nécessitant une hospitalisation et/ou une antibiothérapie parentérale) ou d'infections multiples (au moins 3 infections nécessitant une antibiothérapie par voie orale) au cours des 2 dernières années.

## Traitements reçus

Seule la **cohorte 1**<sup>14</sup> comprenait une randomisation (ratio 1 ;1) pour recevoir :

- **Groupe zanubrutinib** : 160mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable mdc, dose, voie adm, fréquence (posologie de l'AMM)  
*Des modifications posologiques étaient prévues en cas de survenue de toxicité*
- **Groupe BR (bendamustine-rituxmab)** :
  - 90mg/m<sup>2</sup> de bendamustine par voie intraveineuse à J1-J2 pendant 6 cycles maximum,
  - 375mg/m<sup>2</sup> de rituximab par voie intraveineuse à J1 du cycle 1, puis 500mg/m<sup>2</sup> de rituximab à J1 des cycles 2 à 6

Il est à noter que les **patients recevant le protocole BR pouvait switcher vers le groupe zanubrutinib** en cas de progression de la maladie confirmée par un examen central indépendant.

L'ensemble des patients de la cohorte 2 (patients avec mutation del17p) recevaient zanubrutinib à la même dose que celle appliquée à la cohorte 1.

## Critères de jugement

### → Cohorte 1

**Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression (SSP)** évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première documentation de la progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.

**Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (correction de Bonferroni)** ont été :

1. La **survie globale (SG)** définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ;
2. La **qualité de vie** des patients mesurée par les questionnaires EQ-5D-5L et EORTC-QLQ-C30.

Le plan statistique de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire de la SSP (86 événements dans les deux groupes soit 73% du nombre cible d'événements), puis une analyse finale après l'observation de 118 événements au total dans la cohorte 1. Deux analyses intermédiaires de la SG étaient prévues en même temps que l'analyse intermédiaire et finale de la SSP.

**L'analyse intermédiaire de la SSP a été considérée comme finale (survenue de 107 événements, 91% par rapport à la cible) après décision d'un comité de gestion des données en aveugle entraînant la levée de l'aveugle.**

La population d'analyse est la **population en intention de traiter (ITT)** composée de tous les patients randomisés.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées notamment en intégrant les changements de traitement comme des événements ou en les ignorant, en ignorant les visites manquées, par morceau, en incluant les malades de la cohorte chinoise 1a.

<sup>14</sup> La cohorte 1a ayant inclus des patients uniquement en Chine était également randomisée. L'ajout de cette cohorte a été réalisée au travers de l'amendement 3 ayant eu lieu en février 2020, soit après l'inclusion du dernier patient. Les résultats de cette cohorte ne seront pas décrits dans le présent avis.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (taux de réponse globale évaluée par le CRI et l'investigateur, la durée de réponse, et la SSP évaluée par l'investigateur) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

### → Cohorte 2 (mutation del17p – non comparative)

Les critères de SSP et de taux de réponse évalués par le CRI et l'investigateur sont considérés comme exploratoires, et seront décrits seulement à titre informatif.

## Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient tous une LLC (ou lymphome à petits lymphocytes) et n'avaient reçu aucun traitement antérieur. La cohorte 1 (comparative) concernait les patients dont la maladie ne présentait pas de del(17p) ou de mutation TP53, contrairement à la cohorte 2 (non comparative).

Un total de 479 patients a été randomisé dans la cohorte 1 avec :

- 241 patients dans le groupe zanubrutinib (Z) ;
- 238 dans le groupe bendamustine-rituximab (BR)

Il est à noter que 11 patients du groupe BR, et 1 patient du groupe Z n'ont pas été traités (dont 6 pour retrait de consentement dans le groupe BR, et au choix de l'investigateur pour le patient du groupe Z), soit au total 467 (97,5%) des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (240 dans le groupe Z et 227 dans le groupe BR).

La cohorte 2 a inclus 111 patients, et tous ont reçu au moins une dose de traitement par zanubrutinib.

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients inclus dans les cohortes 1 et 2 de l'étude SEQUOIA**

	Cohorte 1			Cohorte 2
	BR n=238	Zanubrutinib n=241	Total n=479	Total (zanubrutinib) n=111
<b>Age, années</b>				
Moyenne (ET)	69,35 (7,39)	69,82 (7,74)	69,58 (7,56)	69,77 (7,7)
Médiane (Min ; Max)	70 (35 ; 87)	70 (40 ; 86)	70 (35 ; 87)	70 (42; 86)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Homme	144 (60,5)	154 (63,9)	298 (62,2)	79 (71,2)
<b>Statut de performance ECOG, n (%)</b>				
0	101 (42,4)	110 (45,6)	211 (44,1)	44 (39,6)
1	117 (49,2)	116 (48,1)	233 (48,6)	53 (47,7)
2	20 (8,4)	15 (6,2)	35 (7,3)	14 (12,6)
<b>Type de cancer, n (%)</b>				
LLC	218 (91,6)	221 (91,7)	439 (91,6)	100 (90,1)
SLL	20 (8,4)	20 (8,3)	40 (8,4)	11 (9,9)
<b>Délais entre le diagnostic de LLC/SLL à la randomisation, mois</b>				
Moyenne (ET)	38,64 (38,60)	47,62 (49,67)	43,16 (44,69)	40,54 (55,33)
Médiane	28,67	31,28	30,03	21,39

	Cohorte 1			Cohorte 2
	BR n=238	Zanubrutinib n=241	Total n=479	Total (zanubrutinib) n=111
Min ; Max	0,9 ; 231,4	0,7 ; 231,9	0,7 ; 231,9	1,1 ; 323,8
<b>Classification de Binet, n (%)</b>				
A	28 (12,8)	30 (13,6)	58 (13,2)	14 (14,0)
B	124 (56,9)	126 (57,0)	250 (56,9)	49 (49,0)
C	66 (30,3)	65 (29,4)	131 (29,8)	37 (37,0)
<b>Cytopénie**, n (%)</b>				
Oui	109 (45,8)	102 (42,3)	211 (44,1)	61 (55,0)
Non	129 (54,2)	139 (57,7)	268 (55,9)	50 (45,5)
<b>Délétion 17p n (%)</b>				
Oui	<b>0 (0,0)</b>	<b>2 (0,8)*</b>	<b>2 (0,4)</b>	110 (99,1)
Mutation TP53 détectée	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (42,3)
Mutation TP53 non-détectée	0 (0,0)	2 (0,8)*	2 (0,4)	62 (55,9)
Non	238 (100,0)	239 (99,2)	477 (99,6)	<b>1 (0,9)#</b>
Mutation TP53 détectée	13 (5,5)	15 (6,2)	28 (5,8)	0 (0,0)
Mutation TP53 non-détectée	210 (88,2)	215 (89,2)	425 (88,7)	0 (0,0)
<b>Délétion 11q, n (%)</b>				
Oui	46 (19,3)	43 (17,8)	89 (18,6)	37 (33,3)
<b>Délétion 13q, n (%)</b>				
Oui	129 (54,2)	136 (56,4)	265 (55,3)	74 (66,7)
<b>Trisomie 12, n (%)</b>				
Oui	49 (20,6)	45 (18,7)	94 (19,6)	20 (18,0)
<b>Mutation TP53, n (%)</b>				
Détectée avec fréquence des allèles variants ≥1%	13 (5,5)	15 (6,2)	28 (5,8)	47 (42,3)
Non-détectée avec fréquence des allèles variants <1%	210 (88,2)	217 (90,0)	427 (89,1)	62 (55,9)
Information manquante	15 (6,3)	9 (3,7)	24 (5,0)	2 (1,8)
<b>Statut IGVH, n (%)</b>				
Muté	110 (46,2)	109 (45,2)	219 (45,7)	36 (32,4)
Non muté	121 (50,8)	125 (51,9)	246 (51,4)	67 (60,4)

\* Inclusion erronée de ces patients dans le groupe Z considérée comme un écart au protocole. Inclusion dans la population ITT mais pas dans la population PP.

\*\*Cytopénie : Patients présentant une anémie (hémoglobine ≤ 110 g/l) ou une thrombocytopénie (numération plaquettaire ≤ 100 109/l) ou Neutropénie (nombre absolu de neutrophiles ≤ 1,5 109/L).

# Un patient sans délétion 17p a été inclus dans cette cohorte en raison d'une erreur de site. Ce patient n'a pas été inclus dans l'analyse d'efficacité population ITT.

**Au sein de la cohorte 1, les principales caractéristiques des patients sont similaires entre les deux groupes : l'âge médian des patients est de 70 ans, et les deux tiers sont des hommes. Le délai**

moyen entre le diagnostic et la randomisation est de 3,5 ans environ, moins de 10% des patients ont un lymphome à petits lymphocytes, et la grande majorité des patients ont une maladie à un stade B ou C selon la classification de Binet. Un peu plus de la moitié des patients n'ont pas de cytopénie (55,9%).

Il est à noter que 2 patients du groupe Z ont été inclus dans la cohorte 1 alors qu'ils présentaient une délétion 17p. Ils ont quand même été inclus dans l'analyse en ITT.

Dans la cohorte 2, les patients ont également un âge médian de 70 ans, et un délai entre le diagnostic et la randomisation qui semble plus long que dans la cohorte 1 (5,5 ans environ). Il est à noter qu'un patient a été inclus par erreur dans cette cohorte car ne présentait pas de del(17p). Il n'a pas été inclus dans l'analyse d'efficacité en ITT.

### → Cohorte 1

#### Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 07 mai 2021, et après un suivi médian de 25 mois, **zanubrutinib a démontré sa supériorité par rapport au protocole d'immunochimiothérapie bendamustine-rituximab, sur le critère de survie sans progression (SSP) : la médiane de SSP, évaluée par le CRI, n'a pas été atteinte dans le groupe zanubrutinib et a été de 33,7 mois dans le groupe BR ; HR = 0,42 (IC<sub>95%</sub> [0,28 ; 0,63], p<0,0001) – population ITT.**

L'analyse intermédiaire de la SSP initialement prévue est devenue l'analyse finale.

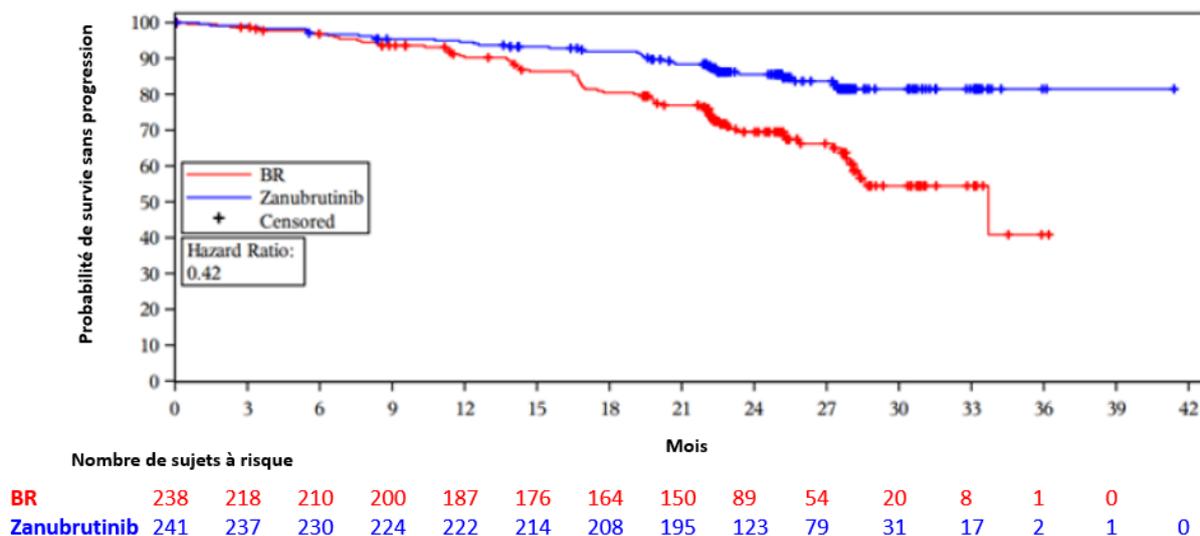


Figure 2: Courbes de Kaplan-Meier de la SSP par le CRI Cohorte 1 – population ITT (étude SEQUOIA).

Il est à noter que 15 patients (6,3 %) du groupe BR ont bénéficié du cross-over vers le groupe Z.

#### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

A la date du 07/05/2021, il s'agissait d'une analyse intermédiaire de la survie globale (SG). La médiane de la SG n'a pas été atteinte dans le groupe zanubrutinib et a été de 37,8 mois dans le groupe BR.

**A la date du 31/10/2022, après un suivi médian de 40,1 mois, la médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe zanubrutinib et dans le groupe BR ; HR = 0,87 ; IC<sub>95%</sub> : [0,50 ; 1,48]. Aucune différence statistique n'a été démontrée sur la survie globale.**

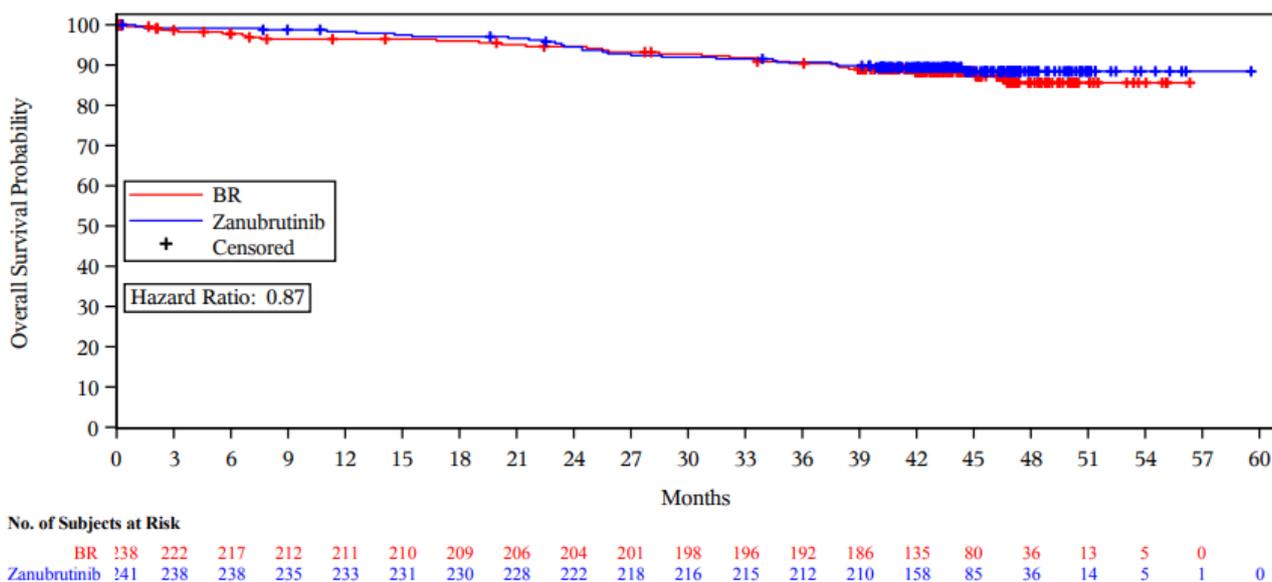


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier - Evaluation de la survie globale dans la cohorte 1 (population ITT) de l'étude SEQUOIA

Du fait de ce résultat (arrêt de la séquence hiérarchique), l'analyse de la qualité de vie devient purement exploratoire.

### → Cohorte 2

Dans cette cohorte composée de patients présentant la mutation dél17p recevant tous le zanubrutinib, la médiane de SSP n'était pas atteinte.

### Qualité de vie

Compte-tenu du résultat non significatif sur la survie globale, la séquence hiérarchique a été interrompue, et l'analyse de la qualité de la vie est exploratoire.

#### 3.2.1.2 Comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni les résultats de comparaisons indirectes ajustées par appariement (« *Matched Adjusted Indirect Comparison* », MAIC) non ancrées, comparant le zanubrutinib à l'ibrutinib, chez des malades avec leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.

Les données du groupe zanubrutinib provenaient de l'étude SEQUOIA, et celles de l'ibrutinib des études ALLIANCE (étude de phase III randomisée entre BR, ibrutinib et ibrutinib+rituximab) et RESONATE-2 (étude de phase III randomisée comparaison ibrutinib au chlorambucil).

Le critère de jugement était la SSP évaluée par l'investigateur, et les 4 modificateurs d'effet retenus étaient la mutation IGHV, la cytogénétique (del17p/del11p/ mutation TP53), la  $\beta$ 2-microglobuline, et la LDH.

Au total, aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence versus ibrutinib. En ce qui concerne la tolérance notamment sur la survenue de fibrillation auriculaire, d'hypertension artérielle et de survenue d'infections, aucune conclusion formelle ne peut être tirée du fait d'un possible bénéfice inconstamment retrouvé d'une étude à l'autre, et d'un non-contrôle du risque de faux positifs).

Tableau 4 : Principaux résultats des MAIC

Essai Zanubrutinib	SEQUOIA cohorte 1 versus ALLIANCE	SEQUOIA cohorte 1 versus RESONATE-2
<b>SSP</b>		
HR pondéré (IC95%)	1.16 (0.65-2.08) ; p=0.62	0.99 (0.56-1.77) ; p=0.98
<b>SG</b>		
HR pondéré (IC95%)	0.91 (0.43-1.92) ; p=0.81	1.04 (0.48-2.27) ; p=0.91
<b>Tolérance, OR (IC95%)</b>		
Saignements	2.74 (0.72-10.5) ; p=0.14	
FA	0.05 (0.01-0.40) ; p=0.005	0.29 (0.11-0.75) ; p=0.010
HTA	0.17 (0.09-0.33°) ; <0.001	0.65 (0.36-1.19) ; p=0.16
Infections	0.84 (0.50-1.42) ; p=0.51	0.84 (0.48-1.48) ; p=0.56

### 3.2.2 LLC en rechute/réfractaire : Etude ALPINE

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert, de non-infériorité puis de supériorité dont l'objectif principal était l'évaluation du taux de réponse globale (*ORR* : *overall response rate*) de zanubrutinib en monothérapie par rapport à l'ibrutinib en monothérapie, chez des patients atteints de LLC ou de SLL en rechute ou réfractaires.

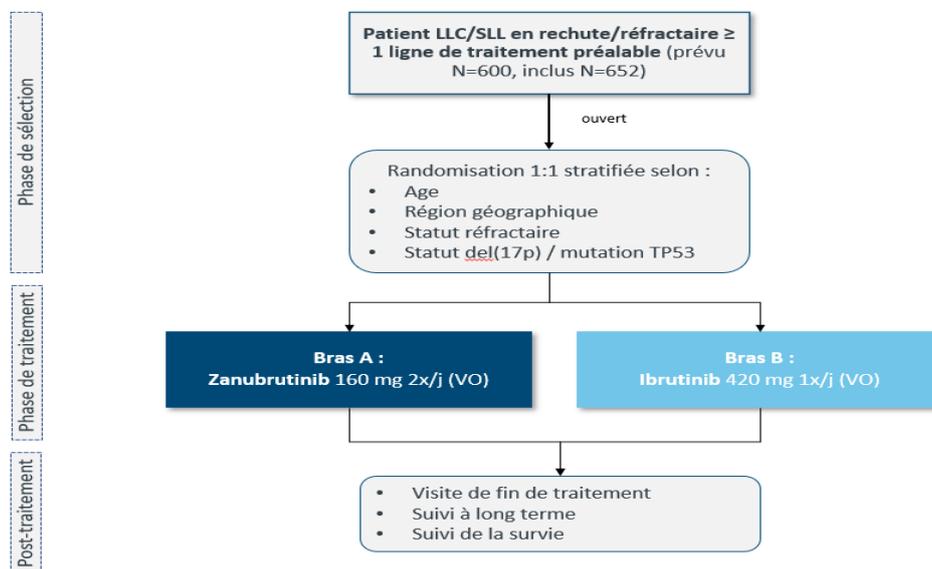


Figure 4 : schéma de l'étude ALPINE

Les patients devaient être en rechute<sup>15</sup> ou réfractaire<sup>16</sup> à au moins une ligne de traitement systémique antérieur (délai minimal de 14 jours entre la dernière dose de traitement et la randomisation), et naïfs de traitement par inhibiteur de BTK.

Les patients ne pouvaient pas être inclus en cas de maladie cardiovasculaire cliniquement active<sup>17</sup> notamment.

Après une période de sélection de 24 mois, les patients recevaient zanubrutinib ou ibrutinib jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une période de suivi était ensuite prévue jusqu'à la fin de l'étude ou le décès du patient.

La randomisation était stratifiée selon l'âge (< 65 vs ≥ 65 ans), la région géographique (Chine vs non-Chine), le statut réfractaire (oui vs non) et le statut génétique délétion 17p/mutation TP53 (présence vs. absence).

Le premier patient a été randomisé le 01/11/2018. L'analyse finale de la survie sans progression a été réalisée au 08/08/2022.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1;1) pour recevoir :

- **Groupe zanubrutinib** : 160mg deux fois par jour, par voie orale, jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable
- **Groupe ibrutinib** : 420mg une fois par jour, par voie orale, jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable

*Des modifications posologiques étaient prévues en cas de survenue de toxicité (identiques à celles présentées dans le RCP).*

## Critères de jugement

**Le critère d'évaluation principal a été le taux de réponse globale (ORR : overall response rate)** évalué par l'investigateur, et défini comme la proportion de patients avec une réponse partielle ou plus (réponse complète, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse, réponse partielle ou réponse partielle nodulaire)<sup>18</sup>.

Le plan statistique de l'étude prévoyait plusieurs analyses intermédiaires et finales pour le critère principal de ORR (cf. schéma ci-dessous).

<sup>15</sup> La rechute a été définie comme une maladie qui a progressé plus de 6 mois après le dernier traitement.

<sup>16</sup> La maladie réfractaire a été définie comme l'absence de réponse objective ou la progression de la maladie dans les 6 mois suivant le dernier traitement.

<sup>17</sup> Angor instable dans les 3 derniers mois, infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, intervalle QTc >480 msec, antécédent d'arythmie cliniquement significative, antécédent de bloc cardiaque de deuxième ou de troisième degré de type Mobitz II sans stimulateur cardiaque permanent, ou hypertension artérielle non contrôlée

<sup>18</sup> Selon les directives iwCLL 2008 "modifiées" (Hallek et al. 2008) avec ajout de la lymphocytose liée au traitement (Cheson et al. 2012) pour les patients atteints de LLC. Les critères sont la lymphadénopathie, l'hépatomégalie, la splénomégalie, la lymphocytose, les niveaux sanguins des plaquettes, hémoglobine et polynucléaires neutrophiles.

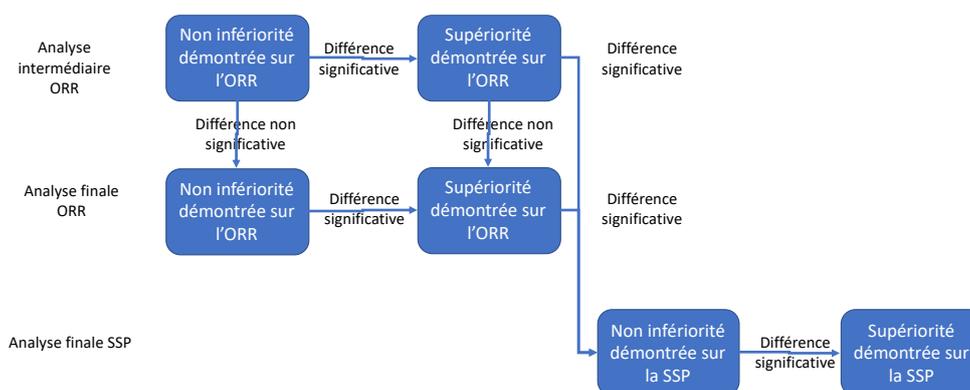


Figure 5 : schéma de la séquence des tests statistiques pour les critères ORR et SSP - Etude ALPINE

La non-infériorité puis la supériorité étaient testées selon les règles suivantes (analyse intermédiaire prévue après la randomisation de 415 patients ; cut-off du 31/12/2020) :

Non-infériorité : la limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio  $ORR_{(zanubrutinib)} / ORR_{(ibrutinib)}$  devait être supérieure à 0,8558 ; le seuil du p unilatéral doit être inférieur à 0,005 ;

Supériorité : testée uniquement si la non-infériorité est d'abord démontrée. Le seuil du p bilatéral devait être inférieur à 0,005 ;

Si la non-infériorité était démontrée à ce stade, l'analyse intermédiaire du ORR devient l'analyse finale du ORR.

Dans le cas où la non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib ne serait pas démontrée sur le ORR dans l'analyse intermédiaire, elle serait de nouveauté testée lors de l'analyse finale prévue après la randomisation des 652 patients de l'étude (cut-off du 01/12/2021). La limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio  $ORR_{(zanubrutinib)} / ORR_{(ibrutinib)}$  devait toujours être supérieure à 0,8558 et le seuil du p unilatéral devait être inférieur à 0,0235.

La **survie sans progression (SSP)** définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause, et déterminée par l'investigateur a été analysée de façon hiérarchique par rapport au ORR.

Une seule analyse était prévue au protocole, après l'observation de 205 événements. Elle a été réalisée lors du cut-off du 08/08/2022.

Une censure était appliquée lorsqu'il n'y avait pas d'évaluation à la visite d'inclusion (censure à la date de randomisation), progression de la maladie ou décès après plus de 6 mois depuis la dernière évaluation de la maladie (censure à la date de la dernière évaluation), patient vivant sans documentation sur une progression de la maladie (censure à la date de la dernière évaluation).

La non-infériorité puis la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP étaient testées selon les règles suivantes (cut-off du 08/08/2022) :

- Non-infériorité : la limite inférieure de l'intervalle de confiance du ratio  $SSP_{(zanubrutinib)} / SSP_{(ibrutinib)}$  devait être supérieure à 1,3319 ; le seuil du p unilatéral doit être inférieur à 0,02498 ;
- Supériorité : testée uniquement si la non-infériorité était d'abord démontrée. Le seuil du p bilatéral devait être inférieur à 0,02498.

L'incidence des fibrillations / flutters auriculaires (FA) survenant au cours du traitement a également été analysée de façon hiérarchisée par rapport à l'analyse du ORR. Deux analyses étaient prévues, au même moment que les analyses intermédiaires et finales prévues pour le ORR (cut-off 31/12/2020 et 01/12/2021), selon les mêmes seuils que le ORR (cf. paragraphe sur la tolérance 3.3.2).

La population d'analyse est la **population en intention de traiter (ITT)** composée de tous les patients randomisés.

Des analyses de sensibilité sur l'ORR et la SSP ont également été réalisées dans la population *per protocol (PP)*, définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas de déviation au protocole.

D'autres critères de jugement (taux de réponse globale évaluée par le comité de relecture indépendant (CRI), la durée de réponse, la survie globale, la qualité de vie, ...) sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Il est à noter un amendement au protocole réalisé le 31/01/2020, après l'inclusion d'environ 435 patients, dont les principales modifications étaient :

- Le fait que l'ORR et la SSP seraient évalués par l'investigateur, qui est en ouvert, et non par un comité de relecture indépendant (CRI).
- Changement de la taille et de la durée de l'essai (de 400 à 600 patients ; 51 mois au lieu de 60 mois) ;
- Changement des hypothèses de taux de réponse globale : 72% pour zanubrutinib au lieu de 70%, et 70% au lieu de 60% pour ibrutinib ;
- Suppression des analyses intermédiaires de la SSP prévues en même temps que les analyses de l'ORR ; une seule analyse finale de la SSP sera réalisée après la survenue de 205 événements.

## Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient tous une LLC (ou lymphome à petits lymphocytes) avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

Un total de 652 patients a été randomisé avec :

- 327 patients dans le groupe zanubrutinib ;
- 325 patients dans le groupe ibrutinib.

La population PP était composée de 647 patients (323 dans le groupe zanubrutinib et 324 dans le groupe ibrutinib), soit 99,2% de l'effectif total.

Il est à noter que 4 patients n'ont finalement pas été traités, 3 dans le groupe zanubrutinib (n=2 retraits de consentement, 1 cas d'événement indésirable) et 1 dans le groupe ibrutinib (choix de l'investigateur).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients dans l'étude ALPINE (population ITT)

	Zanubrutinib (N=327)	Ibrutinib (N=325)	Total (N=652)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	213 (65,1)	232 (71,4)	445 (68,3)
Femme	114 (34,9)	93 (28,6)	207 (31,7)
<b>Age, années</b>			
Moyenne (ET)	66,7 (10,18)	67,1 (9,18)	66,9 (9,69)
Médiane (Min; Max)	67,0 (35 ; 90)	68,0 (35 ; 89)	67,0 (35 ; 90)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
< 65 ans	126 (38,5)	125 (38,5)	251 (38,5)
65-75 ans	127 (38,8)	131 (40,3)	258 (39,6)
≥ 75 ans	74 (22,6)	69 (21,2)	143 (21,9)
<b>Type de cancer</b>			
LLC	314 (96,0)	309 (95,1)	623 (95,3)
SLL	13 (4,0)	16 (4,9)	29 (4,4)
<b>Délais entre le diagnostic de LLC/SLL à la randomisation, mois</b>			
Moyenne (ET)	90,0 (55,07)	93,7 (60,17)	91,8 (57,66)
Médiane (Min ; Max)	83,5 (1 ; 346)	82,0 (1 ; 326)	82,5 (1 ; 346)
<b>Classification de Binet à l'inclusion (LLC)*</b>			
	N=314	N=309	N=623
A	33 (10,1)	34 (10,5)	67 (10,3)
B	148 (45,3)	154 (47,4)	302 (46,3)
C	133 (40,7)	120 (36,9)	253 (38,8)
<b>Envahissement de la moelle osseuse</b>			
≥ 30%	281 (85,9)	291 (89,5)	572 (87,7)
Information manquante	15 (4,6)	14 (4,3)	29 (4,4)
<b>Présence d'une cytopénie**</b>			
Oui	172 (52,6)	170 (52,3)	342 (52,5)
<b>Délétion 17p</b>			
Oui	45 (13,8)	50 (15,4)	95 (14,6)
<b>Mutation TP53*</b>			
Muté	50 (15,3)	45 (13,8)	95 (14,6)
<b>Délétion 17p et/ou mutation TP53*</b>			
Présent	75 (22,9)	75 (23,1)	150 (23,0)
<b>Délétion 11q*</b>			
Oui	91 (27,8)	88 (27,1)	179 (27,5)
<b>Statut IGVH</b>			
Non muté	239 (73,1)	239 (73,6)	478 (73,3)
Information manquante	9 (2,8)	16 (4,9)	25 (3,8)

<b>Nombre de lignes de traitement antérieures</b>			
1	192 (58,7)	186 (57,2)	378 (57,9)
2	86 (26,3)	71 (21,8)	157 (24,1)
3	25 (7,6)	38 (11,7)	63 (9,7)
≥ 4	24 (7,3)	30 (9,2)	54 (8,3)
<b>Statut réfractaire de la maladie lors de la randomisation</b>			
Oui	91 (27,8)	93 (28,6)	184 (28,2)
<b>Nature des traitements antérieurs</b>			
Anticorps anti-CD20	<b>274 (83,8)</b>	<b>269 (82,8)</b>	<b>543 (83,3)</b>
Alkylants (autre que bendamustine)	<b>274 (83,8)</b>	<b>258 (79,4)</b>	<b>532 (81,6)</b>
Immuno-chimiothérapie	<b>260 (79,5)</b>	<b>247 (76,0)</b>	<b>507 (77,8)</b>
Analogue purine	<b>178 (54,4)</b>	<b>169 (52,0)</b>	<b>347 (53,2)</b>
Bendamustine	84 (25,7)	94 (28,9)	178 (27,3)
Inhibiteur PI3K	11 (3,4)	19 (5,8)	30 (4,6)
Inhibiteur BCL-2	<b>7 (2,1)</b>	<b>8 (2,5)</b>	<b>15 (2,3)</b>
Immunomodulateur	6 (1,8)	1 (0,3)	7 (1,1)
Alemtuzumab	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (0,5)

\* Une donnée manquante pour le statut del(11q), pour la mutation TP53 et pour la classification de Binet.

\*\* définie par une hémoglobine ≤ 110g/L ou un taux de plaquettes ≤ 100 G/L ou un nombre de neutrophiles ≤ 1,5G/L.

Les principales caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes : l'âge médian des patients est de 67 et 68 ans respectivement dans les groupes zanubrutinib et ibrutinib, et plus des deux tiers étaient des hommes. Le délai moyen entre le diagnostic initial et la randomisation était de 7 ans environ, environ 5% des patients avaient un lymphome à petits lymphocytes, et la grande majorité des patients avaient une maladie à un stade B ou C selon la classification de Binet (89% des patients).

En matière d'antécédent cardiovasculaire, la moitié des patients avait une hypertension (48,6%).

Concernant les caractéristiques de la maladie, la délétion 17p et/ou la mutation TP53, considéré comme de mauvais pronostic était présente chez 23% des patients, et le statut IGVH muté, prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie, concernait 22,9% des patients au total.

La grande majorité des patients avaient un envahissement médullaire de plus de 30%, et la moitié des patients n'avaient pas de cytopénie (47,5%).

La grande majorité des patients (83,3%) ont reçu un traitement par anticorps anti-CD20 et/ou un protocole d'immunochimiothérapie (77,8%). Il est à noter que 15 patients (2,3%) ont été précédemment exposés au VENCLYXTO (vénétoclax), inhibiteur du BCL-2. Au moment de l'inclusion, 184 patients (28,2%) présentaient une maladie réfractaire.

En date du 08/08/2022, après un suivi médian de 32 mois dans le groupe zanubrutinib et de 27,9 mois dans le ibrutinib, respectivement 238 et 190 patients étaient toujours sous traitement.

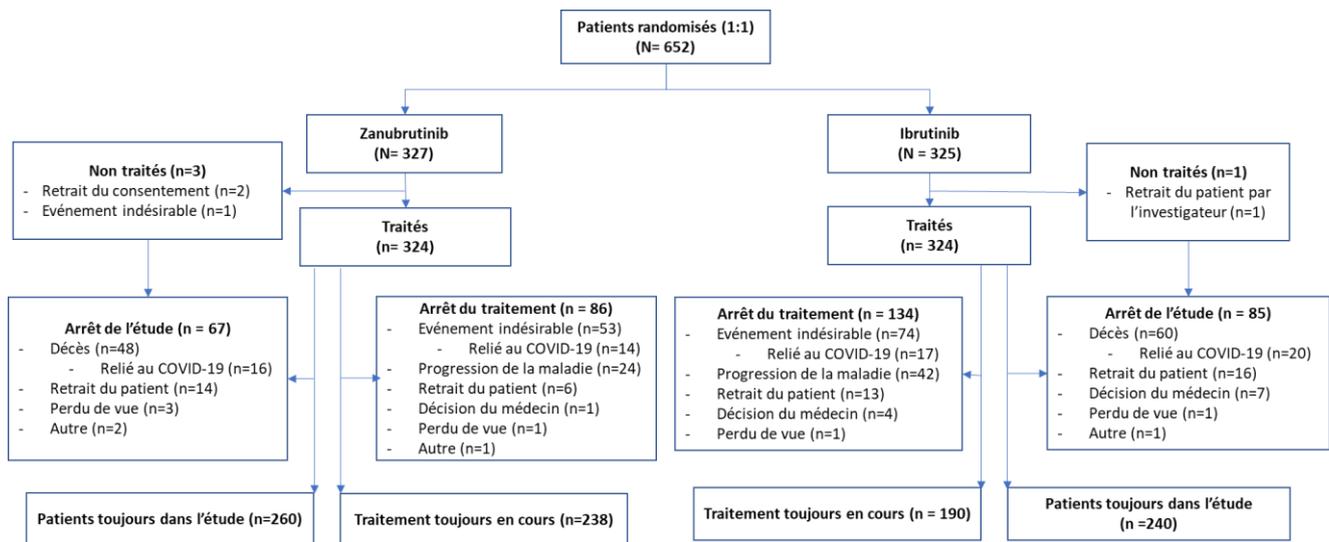


Figure 6 : Disposition des patients (population ITT - cut-off du 08/08/2022) - étude ALPINE

## Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse intermédiaire du taux de réponse globale (ORR) a eu lieu un an après le début de la randomisation soit après l'inclusion de 415 patients, avec un cut-off en date du 31/12/2020.

Dans la population ITT, le ORR évalué par l'investigateur était de 79,5% (IC<sub>95%</sub> [74,7% ; 83,8%]) dans le groupe zanubrutinib *versus* 71,1% (IC<sub>95%</sub> [65,8% ; 75,9%]) dans le groupe ibrutinib, soit un ratio ORR<sub>(zanubrutinib)</sub> / ORR<sub>(ibrutinib)</sub> de 1,25 (IC<sub>95%</sub> [1,10 ; 1,41]). La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> du ratio entre les deux traitements a bien été supérieure à la limite pré spécifiée de 0,8558. La non-infériorité a donc été démontrée dans la population ITT.

**Dans la population per protocole, le ORR évalué par l'investigateur chez les 415 premiers patients randomisés était de 79,8% (IC<sub>95%</sub> [73,6% ; 85,1%]) dans le groupe zanubrutinib *versus* 62,8% (IC<sub>95%</sub> [55,8% ; 69,4%]) dans le groupe ibrutinib, soit un ratio ORR(zanubrutinib) / ORR(ibrutinib) de 1,26 (IC<sub>95%</sub> [1,11 ; 1,43]). La borne inférieure de l'IC<sub>95%</sub> est bien supérieure à la limite pré spécifiée de 0,8558. La non-infériorité est donc démontrée dans la population PP.**

**La supériorité de zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a également été démontrée lors de l'analyse intermédiaire sur le critère d'ORR avec une p-value < 0,0001 inférieur au seuil pré-spécifié de 0,005. Cette analyse intermédiaire devient donc l'analyse principale pour le critère d'ORR.**

En matière de nature de la réponse, les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Catégorie de réponse (population ITT)	Zanubrutinib (N = 207)	Ibrutinib (N = 208)
<b>Meilleure réponse globale, n (%)</b>		
Réponse complète (RC)	3 (1,4)	3 (1,4)
Réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi)	1 (0,5)	0 (0,0)
Réponse partielle nodulaire (RPn)	1 (0,5)	0 (0,0)
Réponse partielle (RP)	<b>157 (75,8)</b>	<b>127 (61,1)</b>
Réponse partielle avec lymphocytose (RP-L)	21 (10,1)	39 (18,8)
Maladie stable	17 (8,2)	28 (13,5)

Maladie progressive	1 (0,5)	2 (1,0)
Non évaluable	0 (0,0)	0 (0,0)
Abandon avant la première évaluation	6 (2,9)	8 (3,8)
Non évalué	0 (0,0)	1 (0,5)

Il est à noter qu'à la date du 31/12/2020, après un suivi médian de 1 an environ (11,6 mois dans le groupe zanubrutinib et 11,3 mois dans le groupe ibrutinib), 3 patients dans chaque groupe ont eu une réponse complète.

L'ORR a également été analysé par un CRI au cut-off du 31/12/2020. Il s'agit d'une analyse exploratoire qui suggère des résultats similaires (cf. Annexe).

Le laboratoire a fourni des données à plus long terme de l'ORR, dans la population ITT, à la date du 08/08/2022 (inclusion des patients terminée). Il est à noter que 20 patients du groupe zanubrutinib (6,1%) et 13 patients du groupe ibrutinib (4,0%) ont eu une réponse complète, et que respectivement 244 patients (74,6%) et 225 patients (69,2%) ont eu une réponse partielle.

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été réalisées. Elles ne seront pas décrites (forest-plots en annexe).

### Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans la mesure où une supériorité statistiquement significative du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a été démontrée sur le critère principal (ORR selon les investigateurs), la séquence hiérarchique prévue au protocole a été appliquée pour tester la survie sans progression (SSP).

L'analyse finale de la SSP a été réalisée en date du 08/08/2022, après la survenue de 205 événements. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : résultats de l'analyse finale du critère secondaire hiérarchisé SSP - Etude ALPINE (cut-off 08/08/2022)

	Groupe zanubrutinib	Groupe ibrutinib
<b>Survie sans progression – Population PP</b>		
	<b>N=323</b>	<b>N=323</b>
Événements, n (%)	86 (26,6)	118 (36,5)
Progression de la maladie	53 (16,4)	78 (24,1)
Décès	33 (10,2)	40 (12,4)
Censuré, n (%)	237 (73,4)	205 (63,5)
<b>HR (IC95%)</b>	<b>0,64 (0,48 ; 0,85)</b>	
p unilatéral (non-infériorité)	<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Survie sans progression – Population ITT</b>		
	<b>N=327</b>	<b>N=325</b>
Événements, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)
Progression de la maladie	54 (16,5)	78 (24,0)
Décès	33 (10,1)	40 (12,3)
Censuré, n (%)	240 (69,1)	207 (63,7)
<b>HR (IC95%)</b>	<b>0,65 (0,49 ; 0,86)</b>	
p bilatérale (supériorité)	<b>0,0024</b>	

La non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a été démontrée dans la population en ITT et la population PP (cut-off du 08/08/2022), avec une p-value unilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498 dans les deux cas.

La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère de SSP a également été démontrée avec une p-value bilatérale inférieure au seuil pré-spécifié de 0,02498.

A la date du 08/08/2022, la médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC<sub>95%</sub> [34,3 ; NE<sup>19</sup>]) et était de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC<sub>95%</sub> [33,3 ; NE<sup>19</sup>]) avec un HR = 0,65 (0,49 ; 0,86).

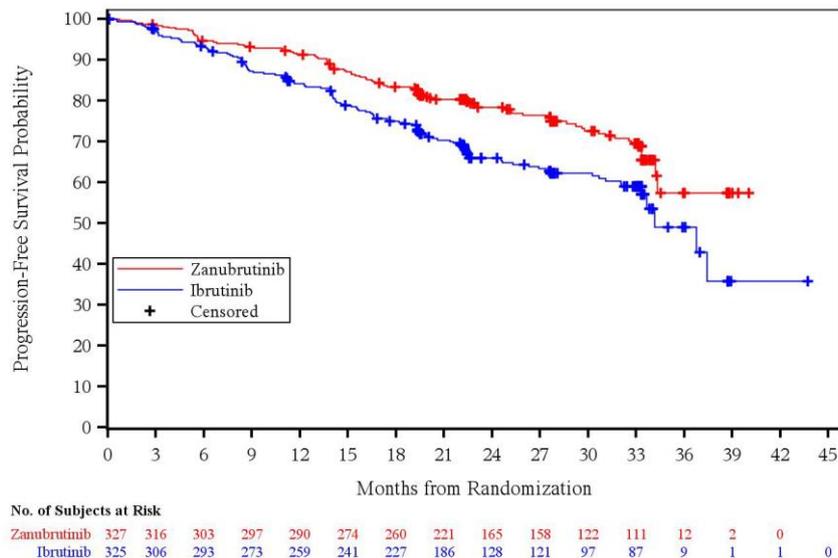


Figure 7: Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur – population ITT (étude ALPINE – cut-off 08/08/2022).

Il est à noter que la cause d'événements principale était l'augmentation des adénopathies (n=40/54 dans le groupe zanubrutinib et n=61/78 dans le groupe ibrutinib). La transformation de la maladie a concerné 5 patients dans le groupe zanubrutinib (1,5%) et 4 patients dans le groupe ibrutinib (1,2%).

La SSP a également été analysée par un CRI au cut-off du 08/08/2022. Il s'agit d'une analyse exploratoire qui suggère des résultats similaires (cf. Annexe).

Le laboratoire a également fourni des données sur le traitement anticancéreux ultérieur reçu par les patients de l'étude. Sur les 652 patients de la population ITT, 69 (10,6%) ont reçu un traitement ultérieur au cours du suivi de l'étude, dont 23 ont été traités par vénétoclax.

Tableau 7 : Traitements ultérieurs reçus par les patients de l'étude ALPINE

	Groupe zanubrutinib N=327	Groupe ibrutinib N=325
<b>Nombre de patients traités, n (%)</b>		
Anticorps anti-CD20	9 (2,8)	13 (4,0)
Anti-CD20 associé à une chimiothérapie	6 (1,8)	6 (1,8)
Inhibiteur du BCL-2	6 (1,8)	15 (4,6)
Inhibiteurs BTK	8 (2,4)	15 (4,6)

<sup>19</sup> Non évaluable

Ibrutinib	3	7
Acalabrutinib	2	5
Pirtobrutinib	2	0
Nemtabrutinib	1	0
Orelabrutinib	0	1

## Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Parmi ces derniers se trouvait la survie globale. A titre informatif, l'analyse exploratoire n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes (données immatures).

### Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALPINE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 spécifique du cancer, et EQ-5D-5L, échelle générique. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Profil de tolérance général du zanubrutinib

Le tableau ci-dessous résume la fréquence des événements indésirables (EI) retrouvés dans les études SEQUOIA et ALPINE.

Tableau 8 : Résumé des EI apparus pendant le traitement - population de tolérance –Etudes SEQUOIA et ALPINE

n (%)	ETUDE SEQUOIA (1 <sup>ère</sup> L) Cut-off du 31/10/2022			ETUDE ALPINE (2 <sup>e</sup> L et +) Cut-off 08/08/2022	
	Cohorte 1		Cohorte 2	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	Zanubrutinib (N = 240)	B+R (N = 227)	Zanubrutinib (N=111)		
Durée d'exposition médiane au traitement, mois	<b>43,27</b>	<b>De l'ordre de 5,50</b>	<b>41,72</b>	<b>28,4</b>	<b>24,3</b>
Patients avec au moins 1 TEAE	227 (94.6)	214 (94,3)	109 (98.2)	318 (98,1)	321 (99,1)
EI de grades ≥ 3	147 (61.3)	169 (74.4)	70 (63.1)	218 (67,3)	228 (70,4)
EI grave	114 (47.5)	93 (41.0)	59 (53.2)	136 (42,0)	162 (50,0)
EI ayant conduit au décès	17 (7.1)	7 (3.1)	4 (3.6)	33 (10,2)	36 (11,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	36 (15.0)	31 (13.7)	15 (13.5)	50 (15,4)	72 (22,2)
EI ayant conduit à une modification de la dose	143 (59.6)	159 (70.0)	73 (65.8)	168 (51,9)	192 (59,3)
<i>Entraînant une interruption de la dose</i>	138 (57.5)	NA	71 (64.0)	162 (50,0)	184 (56,8)
<i>Réduction de la dose</i>	26 (10.8)	84 (37.0)	7 (6.3)	40 (12,3)	55 (17,0)

n (%)	ETUDE SEQUOIA (1 <sup>ère</sup> L) Cut-off du 31/10/2022			ETUDE ALPINE (2 <sup>e</sup> L et +) Cut-off 08/08/2022	
	Cohorte 1		Cohorte 2	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
	Zanubrutinib (N = 240)	B+R (N = 227)	Zanubrutinib (N=111)		
EI lié au traitement selon l'investigateur	178 (74.2)	202 (89.0)	82 (73.9)	243 (75,0)	267 (82,4)
EI de grades ≥ 3 lié au traitement selon l'investigateur	69 (28.8)	148 (65.2)	30 (27.0)	117 (36,1)	138 (42,6)

Des EI ayant entraîné le décès ont été rapportés :

- Chez 26 patients (10,8%) du groupe zanubrutinib et chez 27 patients (11,9%) du groupe BR dans l'étude SEQUOIA, cohorte 1 :
  - A la suite d'un EI pour 19 patients du groupe Z et 20 patients du groupe BR, principalement lié à la COVID-19 ;
  - Progression de la maladie chez respectivement 3 et 1 patient.
- Chez 33 patients (10,2%) du groupe zanubrutinib et chez 36 (11,1%) patients du groupe ibrutinib dans l'étude ALPINE.
  - La majorité des décès étaient dus aux infections (6,8%) dans les deux groupes.
  - Dans le groupe ibrutinib, 6 patients (1,9%) sont décédés en raison d'un EI cardiaque (2 infarctus du myocarde, 2 arrêts cardiaques, 1 insuffisance cardiaque aiguë et 1 cardiomyopathie congestive), tous survenus ≤ 30 jours après la dernière administration du traitement.
  - Aucun des patients du groupe zanubrutinib n'est décédé en raison d'un EI cardiaque.

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Résumé des EI d'intérêt particulier apparus pendant le traitement - études SEQUOIA et ALPINE

n (%)	ETUDE SEQUOIA			ETUDE ALPINE			
	Cohorte 1		Cohorte 2	Ibrutinib (N = 324)		Zanubrutinib (N = 324)	
	BR (N=227)	Zanubrutinib (N = 240)	Zanubrutinib (N = 111)				
	Tout grade			Tout grade	≥ Grade 3	Tout grade	≥ Grade 3
Patients avec ≥ 1 EI d'intérêt particulier	209 (92,1)	214 (89,2)	102 (91,9)	300 (92,6)	184 (56,8)	294 (90,7)	186 (57,4)
Anémie	47 (20,7)	17 (7,1)	7 (6,3)	53 (16,4)	8 (2,5)	50 (15,4)	7 (2,2)
Fibrillation et flutter auriculaire	6 (2,6)	10 (4,2)	7 (6,3)	43 (13,3)	13 (4,0)	17 (5,2)	8 (2,5)
Hémorragie	28 (12,3)	117 (48,8)	64 (57,7)	134 (41,4)	12 (3,7)	137 (42,3)	11 (3,4)
Hémorragie majeure	4 (1,8)	19 (7,9)	9 (8,1)	14 (4,3)	12 (3,7)	12 (3,7)	11 (3,4)
Hypertension artérielle	31 (13,7)	42 (17,5)	15 (13,5)	74 (22,8)	44 (13,6)	76 (23,5)	49 (15,1)
Infections	142 (62,6)	175 (72,9)	89 (80,2)	237 (73,1)	91 (28,1)	231 (71,3)	86 (26,5)

n (%)	ETUDE SEQUOIA			ETUDE ALPINE			
	Cohorte 1		Cohorte 2	Ibrutinib (N = 324)		Zanubrutinib (N = 324)	
	BR (N=227)	Zanubrutinib (N = 240)	Zanubrutinib (N = 111)				
	Tout grade			Tout grade	≥ Grade 3	Tout grade	≥ Grade 3
<i>Infections opportunistes</i>				10 (3,1)	5 (1,5)	7 (2,2)	5 (1,5)
Neutropénie	129 (56,8)	40 (16,7)	21 (18,9)	79 (24,4)	59 (18,2)	95 (29,3)	68 (21,0)
Secondes tumeurs malignes primaires	28 (12,3)	45 (18,8)	27 (24,3)	43 (13,3)	17 (5,2)	40 (12,3)	22 (6,8)
Cancers de la peau	17 (7,5)	26 (10,8)	20 (18,0)	28 (8,6)	4 (1,2)	21 (6,5)	7 (2,2)
Thrombocytopénie	41 (18,1)	15 (6,3)	9 (8,1)	50 (15,4)	17 (5,2)	42 (13,0)	11 (3,4)

### → Plan de gestion de risques

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

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hémorragie</li> <li>– Infections (incluant infections des voies respiratoires inférieures et la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB))</li> <li>– Arythmie cardiaque, principalement fibrillation et flutter</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Secondes tumeurs malignes primitives (autres que cancer cutané non mélanomateux)</li> <li>– Cancer cutané non mélanomateux secondaire</li> <li>– Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A</li> <li>– Tératogénicité</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère</li> <li>– Tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou sous dialyse</li> <li>– Tolérance à long terme (&gt; 2 ans)</li> </ul>

### → RCP

Les EI décrits dans le RCP ont été signalés dans les études cliniques menées chez 1 550 patients atteints de tumeurs malignes impliquant les lymphocytes B (notamment LLC, macroglobulinémie de Waldenström, lymphome à cellules du manteau, lymphome de la zone marginale, ...).

Les EI considérés comme très fréquents sont les infections (infection des voies aériennes supérieures, pneumonie, infection des voies urinaires), les cytopénie (neutropénie principalement, puis thrombopénie et anémie), les vertiges, les ecchymoses, les hémorragies (notamment hématurie), l'hypertension, les affections gastro-intestinales et la fatigue.

### 3.3.2 Incidence des fibrillations / flutters auriculaires

L'incidence des fibrillations et flutters auriculaires a été analysée spécifiquement dans l'étude ALPINE. Il s'agissait d'un critère secondaire hiérarchisé ; son analyse a été réalisée car la non-infériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib a été démontrée sur le critère de jugement principal (ORR).

La supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur le critère d'incidence de fibrillations / flutters auriculaires a donc été testée dans la population de tolérance incluse à la date de l'analyse intermédiaire de l'ORR soit le 31/12/2020. La valeur seuil de la p-value unilatéral était pré spécifiée à 0,005 (test du Chi<sup>2</sup> non stratifié si plus de 5 patients, sinon le test de Fisher était utilisé). **Cependant, il est à**

**noter qu'aucun contrôle ni aucune hypothèse sur la différence attendue entre les 2 groupes n'étaient précisés dans le plan statistique rendant la robustesse de l'analyse discutable.**

Le protocole de l'étude prévoyait la réalisation d'un ECG lors de la sélection, puis tous les 28 jours pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Plus précisément :

- Pour les patients du groupe zanubrutinib : un ECG était réalisé avant la dose (dans les 30 minutes avant) et 2h environ après la dose à J1 puis au J1 des 2ème, 3ème et 4ème « cycle », puis au J1 tous les 3 cycles ;
- Pour les patients du groupe ibrutinib : le rythme était le même que pour le groupe zanubrutinib mais l'ECG était à chaque fois **répété 3 fois**.

Au *cut-off* du 31/12/2020, le temps moyen d'exposition au traitement était de 15,3 mois pour le groupe zanubrutinib (n=204 patients) et de 13,8 mois pour le groupe ibrutinib (n=207 patients).

Au 31/12/2020, chez les 415 patients déjà randomisés, l'analyse suggère une incidence des fibrillations / flutters auriculaires moindre : 2,5% (n=5) dans le groupe zanubrutinib et 10,1% (n=21) dans le groupe ibrutinib. En l'absence d'hypothèse statistique sur la différence entre les deux groupes, la portée de ces résultats est discutable.

A titre informatif, à la date du *cut-off* du 08/08/2022 soit après un temps moyen d'exposition au traitement de 10-11 mois selon le groupe de traitement, l'incidence des fibrillations / flutters auriculaires et les conséquences sur le traitement en cours sont présentés dans le tableau ci-dessous.

n (%)	Zanubrutinib (N = 324)	Ibrutinib (N = 324)
Fibrillations / flutters auriculaires (tout grade)	17 (5,2)	43 (13,3)
<i>Fibrillation auriculaire</i>	15 (4,6)	40 (12,3)
<i>Flutter auriculaire</i>	2 (0,6)	3 (0,9)
Fibrillations / flutters auriculaires (grade 3)	8 (2,5)	13 (4,0)
<i>Fibrillation auriculaire</i>	6 (1,9)	12 (3,7)
<i>Flutter auriculaire</i>	2 (0,6)	1 (0,3)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant l'arrêt du traitement	0 (0,0)	5 (1,5)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant une modification posologique du traitement	5 (1,5)	17 (5,2)
Fibrillations / flutters auriculaires entraînant une interruption temporaire posologique du traitement	4 (1,2)	17 (5,2)

### 3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

BRUKINSA (zanubrutinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard des médicaments déjà disponibles notamment IMBRUVIA (ibrutinib) et CALQUENCE (acalabrutinib).

### 3.5 Programme d'études

#### ➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du lymphome folliculaire (étude MAHOGANY), et dans le lymphome à cellules du manteau (étude MANGROVE).

## 4. Discussion

### → Dans la LLC non précédemment traitée

La demande d'inscription de BRUKINSA (zanubrutinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités repose sur une étude de phase III (SEQUOIA).

**Dans la sous-population des patients ne présentant pas la délétion 17p et/ou une mutation TP53 et inéligibles à un traitement par fludarabine**, le zanubrutinib a démontré sa supériorité en matière de survie sans progression par rapport au protocole bendamustine+rituximab dans une cohorte composée respectivement de 241 et 238 patients : la médiane de SSP, évaluée par le CRI, n'a pas été atteinte dans le groupe zanubrutinib et a été de 33,7 mois dans le groupe BR ; HR = 0,42 (IC95% [0,28 ; 0,63],  $p < 0,0001$ ) – population ITT. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en matière de survie globale. Les comparaisons indirectes par rapport à l'ibrutinib n'ont également pas mis en évidence de différence sur les critères d'efficacité (SSP et SG).

**Dans la sous-population des patients présentant la délétion 17p et/ou une mutation TP53**, le laboratoire a fourni des données non comparatives issues de l'étude SEQUOIA, avec une cohorte composée de 111 patients ayant tous reçus du zanubrutinib.

La portée des résultats est limitée par :

- Le choix du comparateur qui était justifié au moment de la réalisation de l'étude mais qui est devenu obsolète depuis du fait de nombreux changements dans la stratégie thérapeutique ;
- Le choix d'une MAIC non ancrée alors qu'une MAIC ancrée sur un comparateur commun (bendamustine + rituximab) était possible, et des résultats non significatifs ne permettant pas de conclure.
- L'impossibilité de tirer des conclusions sur la qualité de vie étant donné que la séquence hiérarchique des critères ait été interrompue préalablement ;
- Le manque de recul notamment rendant impossible d'évaluer l'impact du zanubrutinib sur la survie globale ;

### → Dans la LLC en rechute/réfractaire

La demande d'inscription de BRUKINSA (zanubrutinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire après un traitement antérieur repose sur une étude de phase III (ALPINE).

La population d'étude était composée de 652 patients (327 patients dans le groupe zanubrutinib et 325 patients dans le groupe ibrutinib), dont tous avaient reçu au moins une ligne de traitement, et la majorité ne présentait pas la délétion 17p et/ou mutation TP53 (77%).

Le zanubrutinib a démontré sa non-infériorité et sa supériorité en matière de taux de réponse globale et de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une médiane de SSP non atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC<sub>95%</sub> [34,3 ; NE]) et de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC<sub>95%</sub> [33,3 ; NE]) avec un HR=0,65 (0,49 ; 0,86).

La portée des résultats est limitée par :

- Le manque de recul notamment rendant impossible d'évaluer l'impact du zanubrutinib sur la survie globale ;
- L'impossibilité de conclure sur de façon robuste sur la moindre survenue d'événements de type fibrillation auriculaire et flutter avec zanubrutinib par rapport à ibrutinib du fait de faiblesses méthodologiques ;
- L'impossibilité de tirer des conclusions sur la qualité de vie.

### → Tolérance

Les EI considérés comme très fréquents sont les infections (infection des voies aériennes supérieures, pneumonie, infection des voies urinaires), les cytopénies (neutropénie principalement, puis thrombopénie et anémie), les vertiges, les ecchymoses, les hémorragies (notamment hématurie), l'hypertension artérielle, les affections gastro-intestinales et la fatigue.

Le PGR de BRUKINSA (zanubrutinib) a identifié comme risque important la survenue d'hémorragie, les infections, et l'arythmie cardiaque, principalement fibrillation et flutter.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire en matière de morbidité. L'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

BRUKINSA (zanubrutinib) est une option de traitement supplémentaire de 1<sup>ère</sup> ligne de la LLC :

- chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ;
- ainsi que chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.

BRUKINSA (zanubrutinib) est une option supplémentaire chez les patients atteints d'une LLC, après échec d'une première ligne de traitement.

En l'absence de donnée comparative, la place de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport au VENCLYXTO (vénétoclax) ou à CALQUENCE (acalabrutinib) ne peut être déterminée.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu à savoir d'une part dans le traitement de la LLC non précédemment traitée, et d'autre part dans le traitement de la LLC en rechute/réfractaire sont les traitements médicamenteux présentés dans les tableaux 1 et 2 (paragraphe 2.2).

## 5.3 Service Médical Rendu

### 5.3.1 Dans la LLC non précédemment traitée

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie grave, rare, pouvant engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important pour les patients atteints de leucémie LLC non précédemment traitée ne présentant pas de del(17p) ni de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine, ou chez les patients adultes présentant une del(17p) ou une mutation TP53.
- Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié avec :
  - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
  - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires) ;
  - de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

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 :**

- **important, dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM, à savoir chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.**

**La Commission donne un avis favorable 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 « traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine » et aux posologies de l'AMM.**

**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 « traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine ».**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

### 5.3.2 Dans la LLC en rechute/réfractaire

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie grave, rare, pouvant engager le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'une option thérapeutique supplémentaire au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LLC qui engage le pronostic vital et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié avec :
  - un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité difficilement quantifiable au regard des alternatives disponibles ;
  - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie (données exploratoires) ;
  - de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

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 important dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### 5.4.1 Dans la LLC non précédemment traitée

**Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'association rituximab-bendamustine (BR), mise en évidence dans l'étude SEQUOIA en termes de survie sans

- progression (critère de jugement principal ; médiane non atteinte dans le groupe zanubrutinib et de 33,7 mois dans le groupe BR ; HR = 0,42 (IC95% [0,28 ; 0,63], p<0,0001) – population ITT)
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
  - du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
  - de l'absence de conclusion possible quant aux comparaisons indirectes avec l'ibrutinib du fait de résultats non significatifs en matière de survie sans progression ou de survie globale ;
  - de l'utilisation réduite de l'ibrutinib au profit des inhibiteurs de BTK de deuxième génération à ce stade de la maladie ;

**la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) apporte, au même titre qu'IMBRUVICA (ibrutinib), une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) par rapport au protocole rituximab-bendamustine.**

**Chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine** : sans objet

#### **Chez les patients présentant la délétion 17p et/ou la mutation TP53**

Compte-tenu :

- des résultats issus d'une cohorte non comparative de patients dans l'étude SEQUOIA ;
- de l'impossibilité de tirer de conclusion quant à l'apport du zanubrutinib par rapport aux autres alternatives disponibles tant en matière d'efficacité que de tolérance en l'absence de donnée comparative ;

**la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.**

#### **5.4.2 Dans la LLC en rechute/réfractaire**

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité puis de la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib, mise en évidence dans l'étude ALPINE en matière de taux de réponse globale et de survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec une médiane de SSP non atteinte dans le groupe zanubrutinib (IC<sub>95%</sub> [34,3 ; NE]) et de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib (IC<sub>95%</sub> [33,3 ; NE]) avec un HR=0,65 (0,49 ; 0,86) ;
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale (critère de jugement exploratoire) ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- de l'impossibilité de tirer des conclusions robustes quant à un meilleur profil de tolérance de zanubrutinib par rapport à ibrutinib en matière de fibrillations et flutters auriculaires, du fait de faiblesses méthodologiques, et compte-tenu des méthodes de détection ;
- de l'utilisation réduite de l'ibrutinib au profit des inhibiteurs de BTK de deuxième génération à ce stade de la maladie,

**la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à ibrutinib dans la stratégie thérapeutique actuelle chez les patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.**

## 5.5 Population cible

### → Dans la LLC non précédemment traitée

La population cible de BRUKINSA (zanubrutinib) est représentée par les patients atteints d'une LLC non précédemment traités et relevant d'un traitement de 1ère ligne, ayant une délétion 17p ou une mutation TP53 ainsi que chez les patients non éligibles au protocole à base de fludarabine (âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités).

En 2018, la prévalence de la LLC en France à 5 ans a été estimée à 11 000 cas (43 pour 100 000) et 23 000 cas à 15 ans (88 pour 100 000)<sup>20</sup>. L'incidence était estimée à 4 674 nouveaux cas annuels<sup>2</sup>. Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, qui relèvent d'un traitement, représentent environ 40 % des cas, soit 1 870 patients par an<sup>21</sup>. Selon avis d'experts, environ 5 à 10 % des patients naïfs de traitement présentent une délétion 17p et/ou une mutation TP53, soit entre 93 et 187 patients. Parmi les patients ne présentant pas ces anomalies génétiques, environ la moitié est considérée inéligible à un traitement à base de fludarabine à pleine dose<sup>22</sup>, soit environ 860 patients. Il s'agit probablement d'une sous-estimation compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine.

**Ainsi, la population cible de BRUKINSA (zanubrutinib), en 1ère ligne de la LLC, chez les patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine ou bien en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 peut être estimée à environ 1050 patients par an (avec une sous-estimation probable compte tenu notamment du caractère subjectif de l'inéligibilité à la fludarabine).**

### → Dans la LLC en rechute/réfractaire

Parmi les 1870 patients par an ayant bénéficié d'un traitement de première ligne, 78% d'entre eux évolueront vers une rechute ou seront réfractaires au traitement<sup>23</sup> soit **1 459 patients par an**.

**Au total, la population cible de BRUKINSA (zanubrutinib) est estimée à environ 2510 patients par an.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

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

<sup>20</sup> Colonna M, Boussari O, Cowppli-Bony A, et al. Time trends and short term projections of cancer prevalence in France. *Cancer Epidemiol.* 2018 Oct;56:97-105

<sup>21</sup> Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J of Haematol* 2008; 81:253-8.

<sup>22</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) en date du 27/02/2019.

<sup>23</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence de IMBRUVICA (ibrutinib) en date du 17/06/2015.