

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zanubrutinib

BRUKINSA 80 mg,

gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 22 novembre 2023

- Macroglobulinémie de Waldenström (MW)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »

Avis défavorable au remboursement « en monothérapie pour le traitement en première intention de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles chez les patients naïfs, BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie, en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström inéligibles à une chimio-immunothérapie.</p> <p>Au regard des caractéristiques des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, à savoir des patients âgés à risque ou atteints de comorbidités cardiaques, du besoin médical partiellement couvert notamment par un autre inhibiteur de BTK, IMBRUVICA (ibrutinib) dont le profil de tolérance comporte une toxicité cardiaque, et de l'importance de disposer d'une alternative thérapeutique sans signal de toxicité cardiovasculaire dans cette maladie rare, BRUKINSA (zanubrutinib) a une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les données d'efficacité disponibles ne permettent pas de hiérarchiser l'utilisation des deux inhibiteurs de BTK, ibrutinib et zanubrutinib.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>FAIBLE uniquement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur »,</p>

	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en monothérapie en première intention pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie ».
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>→ En monothérapie, chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration de supériorité par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) et des incertitudes sur la quantité d'effet propre de BRUKINSA (zanubrutinib), considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude clinique ASPEN ; - du recul plus important apporté par les résultats finaux de l'étude ASPEN, qui ne suggèrent pas de perte de chance pour les patients en termes d'efficacité de recevoir BRUKINSA (zanubrutinib) ; - du profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) bénéficiant d'un recul plus important marqué notamment par des neutropénies, alors que le profil de tolérance de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) comporte des signaux de toxicité cardiaque ; - de l'intérêt de disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins une ligne de traitement compte tenu du profil des patients âgés à risque cardiovasculaire ou déjà atteints de comorbidités cardiaques ; <p>La Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>→ En monothérapie, en première intention, chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio immunothérapie.</p> <p>Sans objet.</p>
Population cible	La population cible est estimée entre 45 et 124 patients.
Demande de données & Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude versus ibrutinib (ASPEN)	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ASPEN	14
3.3.2 Données de tolérance issues de l'étude 215	17
3.3.3 Plan de gestion du risque	19
3.3.4 Données de tolérance relatives au PSUR	20
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Il s'agit d'une nouvelle demande d'inscription par le laboratoire dans un périmètre restreint de son indication dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW), à savoir en 2^{ème} ligne et plus de traitement en vue d'une inscription sur la liste sécurité sociale et collectivités.</p> <p>Pour rappel, dans son avis d'inscription initial, du 30 mars 2022¹, la Commission avait octroyé à BRUKINSA (zanubrutinib) un service médical rendu (SMR) insuffisant dans l'indication de l'AMM « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie ».</p>
DCI (code ATC) Présentation concernée	zanubrutinib (L01EL03) BRUKINSA 80 mg, gélule – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélules (CIP : 34009 302 423 9 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BEIGENE FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	<p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : « BRUKINSA en monothérapie est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »</p> <p>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 « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie ».</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date AMM initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 dans la maladie de Waldenström. Plan de gestion des risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : oncologie ou médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 30 mars 2022 relatif à BRUKINSA (zanubrutinib). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - BRUKINSA \(zanubrutinib\) - Macroglobulinémie de Waldenström \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/autorite-de-sante/brukinsa-zanubrutinib-macroglobulinemie-de-waldenstr%C3%B6m)

	<p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATU nominative (mai 2021 à juin 2021) puis ATU de cohorte (notifiée le 30 juin 2021 jusqu'au 17 février 2022) dans une indication plus restreinte que l'AMM : « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement préalable et qui sont intolérants ou ne sont pas éligibles à un traitement par ibrutinib, ou en traitement de première ligne pour les patients non éligibles à une immunochimiothérapie et non éligibles ou intolérants à l'ibrutinib ». – Accès Précoce post AMM : refusé le 10/02/2022² dans une indication similaire à celle de l'ATU.
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>« 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. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<p>Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).</p>
<p>Information au niveau international</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dispose d'une AMM aux Etats-unis depuis le 31/08/2021 dans l'indication de la MW – est prise en charge en Europe dans l'indication de l'AMM (demande en cours en Finlande), excepté au Royaume-Uni : chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement, uniquement si bendamustine plus rituximab conviennent également.
<p>Autres indications de l'AMM</p>	<p>BRUKINSA (zanubrutinib) est également indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en monothérapie 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^{3,4} ; – en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC)^{5,6}.
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>La CT a déjà évalué BRUKINSA (zanubrutinib) dans l'indication de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) et a octroyé un SMR insuffisant (Avis du 30/03/2022), ainsi qu'un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce post-AMM (Avis du 10/02/2022) dans une indication restreinte, identique à celle de l'ATU de cohorte.</p>
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 8 novembre 2023. • Date d'adoption : 22 novembre 2023.

² HAS. Décision du Collège de la Commission de la transparence de l'AP2 du 10 février 2022 relatif à BRUKINSA (zanubrutinib). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Décision n° 2022.0057/DC/SEM du 10 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/decision-n-2022.0057/dc/sem-du-10-fevrier-2022-du-collège-de-la-haute-autorité-de-santé-portant-refus-de-la-demande-d'accès-précoce-de-la-spécialité-BRUKINSA)

³ Décision n°2023.0209/DC/SEM du 8 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA

⁴ Avis de la HAS du 19/07/2023 relatif à BRUKINSA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - BRUKINSA \(zanubrutinib\) - Lymphome de la Zone Marginale \(LZM\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-has-du-19-07-2023-relatif-a-brukinsa)

⁵ Décision n°2023.0186/DC/SEM du 11 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité BRUKINSA.

⁶ Avis de la HAS du 06/09/2023 relatif à BRUKINSA. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - BRUKINSA \(zanubrutinib\) - Leucémie lymphoïde chronique \(LLC\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-has-du-06-09-2023-relatif-a-brukinsa)

- Contribution de parties prenantes : Contribution écrite de l'association EL-LyE
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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

Elle est associée à diverses manifestations cliniques ou biologiques (cytopénies, hyperviscosité, neuropathie périphérique, cryoglobulinémie, atteinte extra-médullaire), dont la fatigue est le principal symptôme. Les patients peuvent aussi présenter des symptômes d'hyperviscosité liés à des taux élevés d'IgM entraînant des maux de tête, une vision floue et/ou une épistaxis.

Les mutations somatiques MYD88 (*Myeloid differentiation primary response 88*) sont retrouvées dans plus de 90 % des MW. L'absence de mutation (MYD88^{WT}, wild type) serait de plus mauvais pronostic⁷. La 2^{ème} mutation la plus fréquente CXCR4 (40 % des patients WM) conduit à une maladie plus agressive au moment du diagnostic avec une sensibilité réduite à l'ibrutinib et une survie sans traitement plus courte par rapport aux patients sans mutation CXCR4⁸. Ces mutations ne constituent pas encore des biomarqueurs pour la décision thérapeutique.

La MW est une maladie d'évolution indolente, qui peut se stabiliser ou progresser lentement pendant plusieurs années avant de nécessiter un traitement. La survie sans progression avant passage à un autre traitement est de l'ordre de 2 à 5 ans. La majorité des patients décède de causes soit liées à la MW, telles que la progression de la maladie, la transformation en lymphome de haut grade, ou les infections, soit en raison de complications liées au traitement, soit d'autres causes non liées à la maladie⁹.

Épidémiologie

La MW est une maladie rare représentant 1 à 2 % des hémopathies malignes B, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle affecte principalement les sujets âgés (âge médian de 63 - 75 ans) avec une incidence plus élevée entre 80 et 84 ans¹⁰.

⁷ Guerrero ML et al. MYD88 mutated and wild-type Waldenström's Macroglobulinemia: characterization of chromosome 6q gene losses and their mutual exclusivity with mutations in CXCR4. *Haematologica*. 2018, Vol. 103 e408-411

⁸ Kaiser, L.M., Hunter, Z.R., Treon, S.P. et al. CXCR4 in Waldenström's Macroglobulinemia: chances and challenges. *Leukemia* 35, 333–345 (2021)

⁹ Kastritis, E, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 2015;100:e446-9.

¹⁰ Troussard X, Maynadié M, Monnereau A et al, Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 2018, LYMPHOME LYMPHO PLASMOCYTAIRE / MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM. Santé publique France, mars 2021

2.2 Prise en charge actuelle

En pratique clinique, l'instauration d'un traitement est guidée par la symptomatologie de la maladie (cytopénie, hyperviscosité, neuropathie périphérique modérée à sévère, amylose, cryoglobulinémie symptomatique, agglutinines froides). Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de cette pathologie pour laquelle le pronostic vital peut être mis en jeu. L'objectif du traitement est de corriger notamment l'hémogramme, de supprimer les symptômes et d'éviter la progression de la maladie.

Le traitement de première ligne (patients naïfs de traitement), en accord avec les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) datant de 2018¹¹ et du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) mises à jour en 2023¹², repose :

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

En addition les recommandations relatives à l'IWWM-11 (*International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*)¹³ viennent compléter la première ligne avec l'association DRC (dexaméthasone, rituximab, cyclophosphamide).

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

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

La plasmaphérèse est recommandée uniquement en cas d'hyperviscosité symptomatique liée à des taux importants d'IgM et avant traitement par rituximab^{12,13}. Dans de rares cas, la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut également être une option pour des patients jeunes, en bon état général, et en échec d'un traitement antérieur¹¹.

Le traitement de deuxième ligne¹¹ ou plus est fonction du délai d'apparition de la rechute et repose sur IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ou une chimio-immunothérapie à base de rituximab identique à la première cure ou une autre chimio-immunothérapie à base de rituximab.

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

BRUKINSA (zanubrutinib) en monothérapie n'a actuellement pas de place dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie, ou en 2^{ème} ligne après avoir reçu un traitement antérieur¹.

¹¹ Kastritis, E et al. "Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 29, Suppl 4 (2018): iv41-iv50

¹² NCCN Guidelines for Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma V.1.2023 – Published on 06th July 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf

¹³ Buske, Christian et al. "Report of consensus panel 1 from the 11th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients." *Seminars in hematology* vol. 60,2 (2023): 73-79

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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

→ En 1^{ère} ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Bien que disposant d'une AMM dans « le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée », IMBRUVICA (ibrutinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en première ligne de traitement (avis de la Commission du 30/11/2016)¹⁴.

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

→ En 2^{ème} ligne de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Traitements médicamenteux

Le traitement de deuxième ligne ou plus repose sur :

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)				
IMBRUVICA (ibrutinib) Janssen-Cilag	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimioimmunothérapie n'est pas appropriée.	30/11/2016	IMPORTANT en deuxième ligne ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.	ASMR IV dans le traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. IMBRUVICA (ibrutinib). 30 novembre 2016

Traitements non-médicamenteux

La plasmaphérèse et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, dont l'utilisation est limitée à certaines situations, ne sont pas considérées comme des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles mentionnées ci-dessus. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie, de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BRUKINSA (zanubrutinib) dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW) en 1^{ère} ou en 2^{ème} ligne de traitement avait reposé sur une étude de phase III (étude ASPEN), randomisée, ouverte, multicentrique réalisée sur un effectif de 229 patients adultes avec une MW, naïfs de traitement pour lesquels une immunochemiothérapie n'était pas appropriée, ou une MW en rechute ou réfractaire (R/R). Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib), sur une cohorte de patients porteurs d'une mutation du gène MYD88 en termes de taux de réponse complète (RC) ou de « très bonne réponse partielle » (TBRP) (critère de jugement principal). Les résultats de l'analyse principale (gel des données en date du 31/08/2019), soit après un suivi médian de 19,5 mois pour zanubrutinib et 19,4 mois pour ibrutinib, examinés dans l'avis du 30/03/2022¹ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande d'inscription chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur sont :

- les résultats de l'analyse finale en date du 29/07/2022 (gel de base en date du 21/06/2022), soit après un suivi médian de 48,39 mois pour zanubrutinib et 48,33 mois pour ibrutinib, de l'étude ASPEN,
- les résultats de l'analyse intermédiaire (gel de base du 17/03/2022) de l'étude 215 de phase II, multicentrique, non comparative, qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance du zanubrutinib chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, de lymphome lymphocytaire de petite taille (indication hors AMM), de macroglobulinémie de Waldenström, de lymphome à cellules du manteau (indication hors AMM) ou de lymphome de la zone marginale précédemment traités et intolérants à un traitement antérieur par ibrutinib et/ou acalabrutinib.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus ibrutinib (ASPEN)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de zanubrutinib par rapport à ibrutinib en termes d'efficacité chez des patients adultes atteints de MW et porteurs d'une mutation du gène MYD88, ayant reçu au moins un

traitement antérieur (patients R/R), ou naïfs de traitement pour lesquels une chimio-immunothérapie n'était pas appropriée.

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants (cohorte 1 principale) :

- Statut mutationnel CXCR4 : muté (CXCR4^{WHIM}), sauvage (CXCR4^{WT}), statut manquant ;
- Nombre de traitement(s) antérieur(s) : 0, 1 à 3, plus de 3.

L'étude a débuté le 25/01/2017 (1^{er} patient inclus) ; l'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 31/08/2019 et celle pour l'analyse finale le 21/06/2022. L'analyse finale, prévue 4 ans après le début de l'étude, avait pour seul objectif d'estimer la Survie Sans Progression (SSP) des patients.

Traitements reçus

Cohorte 1, principale

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

- Groupe zanubrutinib : 160 mg (2 gélules de 80 mg) deux fois par jour, per os, soit une dose totale de 320 mg/jour.
- Groupe ibrutinib : 420 mg (3 gélules de 140 mg) une fois par jour, per os.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité non acceptable, retrait du consentement, perte de vue ou fin de l'étude.

Cohorte 2, exploratoire

L'ensemble des patients avait un statut MYD88 sauvage (MYD88^{WT}).

Traitement reçu : zanubrutinib 160 mg (2 gélules de 80mg) deux fois par jour, per os, soit une dose totale de 320 mg/jour.

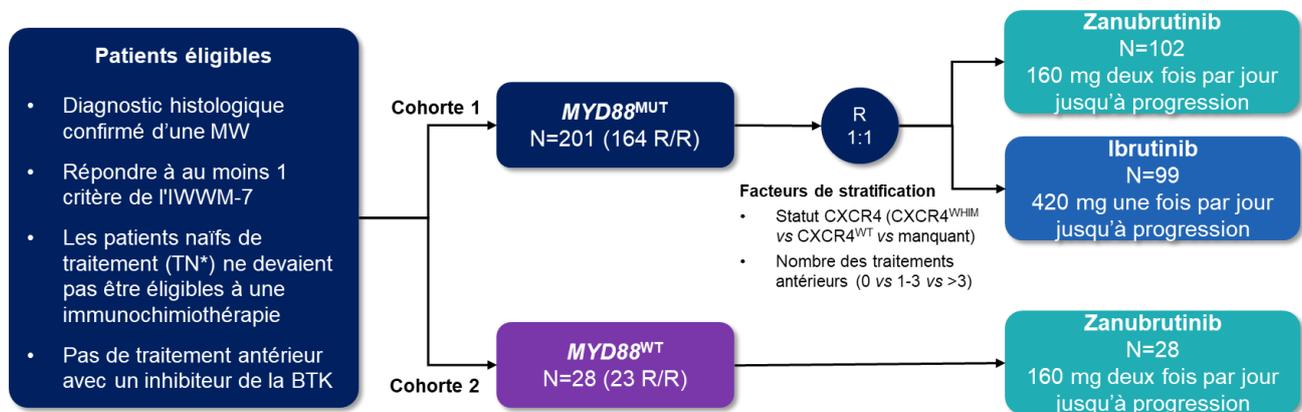


Figure 1 : Etude ASPEN - Schéma de l'étude

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la proportion de patients de la cohorte 1 atteignant une réponse complète (RC) ou une « très bonne réponse partielle » (TRBP), évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) en utilisant une adaptation des critères de réponse mis à jour lors de l'IWWM-6. A noter que le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse du critère de jugement principal (RC ou TRBP) dans la population des patients en rechute ou réfractaires (sous-population ITT) puis dans la population ITT dans son ensemble (selon une hiérarchie descendante).

Seul le critère de jugement secondaire relatif au taux de réponse majeure dispose d'un risque alpha pré spécifié au protocole qui prévoyait que ce critère soit évalué uniquement en cas de significativité du critère de jugement primaire. Les critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion du risque alfa, dans la cohorte 1 comportaient notamment :

- le taux de réponse majeure (TRM) évaluée par un CRI,
- la durée de réponse évaluée par un CRI,
- le taux de RC/TBRP évalué par l'investigateur,
- la survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI et par l'investigateur,
- la survie globale (SG) était un critère de jugement exploratoire défini au protocole.

Les critères de jugement secondaires exploratoires dans la cohorte 2 étaient les taux de RC, de TBRP, de réponse majeure (RC/TBRP/RP) et de réponse globale, la SSP, la durée de réponse et la survie globale évalués par le CRI et l'investigateur.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient un diagnostic histologique confirmé d'une MW soit non préalablement traitée et non éligible à une chimio-immunothérapie, soit en rechute/réfractaire, une réponse à au moins 1 critère de l'IWWM-7¹⁵, une maladie mesurable telle que définie par des taux d'IgM sériques > 0,5 g/dL, un statut ECOG de 0 à 2 ainsi qu'une espérance de vie supérieure à 4 mois. Les patients ne devaient pas avoir été exposés à un inhibiteur de BTK, avoir une maladie cardiovasculaire, un traitement concomitant par warfarine, antagonistes de la vitamine K, inhibiteurs puissants du cytochrome P450, CYP3A ou inducteurs puissants du CYP3A ou bien la preuve de la transformation de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude.

Au total, 201 patients ont été randomisés dans la cohorte 1 de l'étude (cf. Figure 2) :

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

Trente-sept patients étaient naïfs de tout traitement et non éligibles à un traitement par immunochimiothérapie (18,4 %) et 164 patients (81,6 %) étaient en rechute ou réfractaires. A noter que, 54 patients (54,5 %) du groupe ibrutinib et 69 patients (67,6 %) du groupe zanubrutinib ont arrêté le traitement à l'étude. Les principales causes d'arrêt du traitement étaient : l'arrêt de l'étude, la progression de la maladie ou la survenue d'événements indésirables.

¹⁵ International Workshops on Waldenström macroglobulinemia (IWWM) – 7ème consensus, groupe de travail réuni en août 2012.

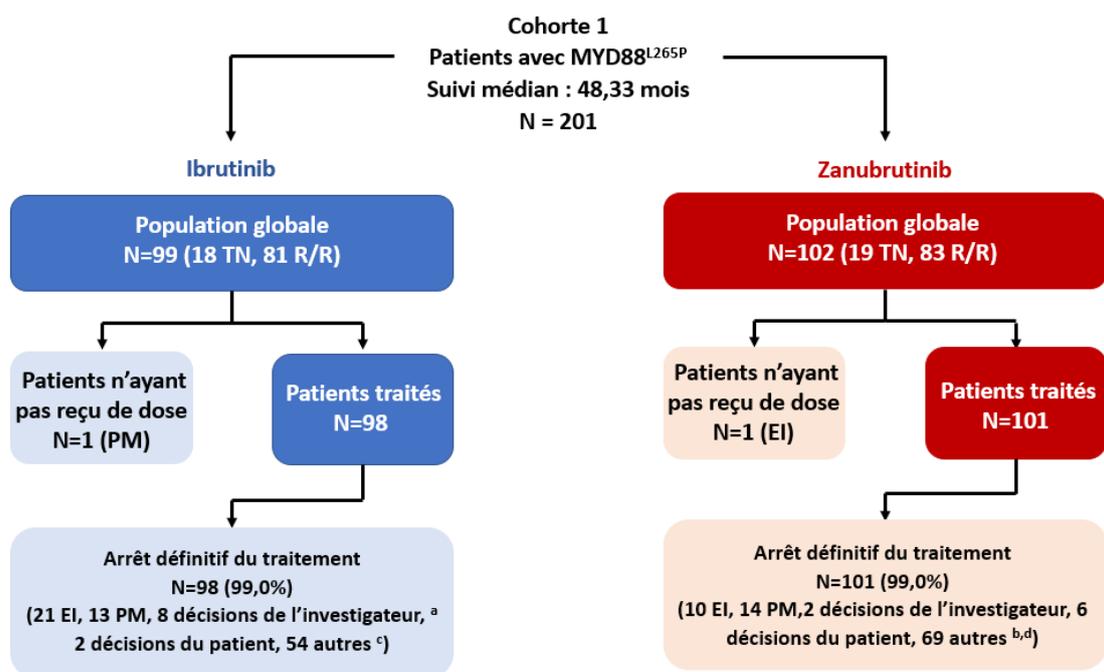


Figure 2 : Étude ASPEN – Répartition des patients (Cohorte 1 ; 21 juin 2022)

L'âge médian (min – max) des patients était de 70 ans (38 - 90 ans). Les caractéristiques démographiques des patients étaient équilibrées entre les 2 groupes de traitement. Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux groupes de traitement. Il est à noter une différence dans les résultats de génotypage CXCR4 entre les deux techniques utilisées.

Résultats sur le critère de jugement principal

➔ Résultats de l'analyse principale (gel de base en date du 31/08/2019)¹ évalués par le CRI

Dans la population R/R (sous-population ITT), la supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib n'a pas été mise en évidence avec une proportion de patients avec une RC ou une TBRP de 28,9 % (IC_{95%} [19,5 ; 39,9]) dans le groupe zanubrutinib versus 19,8 % (IC_{95%} [11,7 ; 30,1]) dans le groupe ibrutinib, soit une différence entre les deux groupes de 10,7 % non statistiquement significative (IC_{95%} [-2,5 ; 23,9], NS)¹⁶.

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

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

¹⁶ Une analyse post-hoc a été réalisée sur le critère de jugement principal suggérant une non-infériorité : la limite inférieure de l'IC_{95%} pour la différence des taux de RC/TBRP entre zanubrutinib et ibrutinib évalués par le CRI était de 2,5 % (IC_{95%} : [-2,5 ; 23,9]), soit à un niveau supérieur à la borne de non-infériorité prédéfinie de -4,5% qui avait été déterminée. Cette borne a été calculée pour préserver au moins 50 % de l'effet d'ibrutinib.

→ **Résultats de l'analyse finale (gel de base en date du 21/06/2022) évalués par l'investigateur**

Le suivi médian était de 46,75 mois pour le groupe zanubrutinib et de 44,65 mois pour le groupe ibrutinib.

Dans la cohorte 1, les résultats descriptifs, car le critère de jugement principal évalué par un CRI a déjà fait l'objet de son analyse principale, n'étaient pas statistiquement significatifs, ainsi aucune conclusion ne peut être tirée (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 2 : Étude ASPEN – Critère de jugement principal : RC/TBRP par l'investigateur (Cohorte 1 ; Population ITT ; 21 juin 2022)

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio-immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
RC + TBRP, % (IC95%)	36,8 (16,3 ; 61,6)	22,2 (6,4 ; 47,6)	38,6 (28,1 ; 49,9)	25,9 (16,8 ; 36,9)	38,2 (28,8 ; 48,4)	25,3 (17,1 ; 35,0)
Différence (zanubrutinib-ibrutinib), % (IC95%)	-		13,9 (-0,4 ; 28,1)		13,9 (1,0 ; 26,7)	
p	-		0,0601		0,0374	
RC, n (%)	0	0	0	0	0	0
TBRP, n (%)	7 (36,8)	4 (22,2)	32 (38,6)	21 (25,9)	39 (38,2)	25 (25,3)

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha (considérés comme exploratoires)

Les résultats des critères de jugement secondaires évalués par un CRI étaient similaires à ceux de l'analyse principale réalisée en date du 31/08/2019. Cette étude n'ayant pas atteint son objectif principal de démonstration d'une supériorité du zanubrutinib versus l'ibrutinib, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont décrits à titre informatif et ne peuvent pas être considérés comme démonstratifs.

Pour information les résultats étaient les suivants :

Tableau 3 : Étude ASPEN – Critères de jugement secondaires (Cohorte 1 ; Population ITT ; 31/08/2019)

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio-immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
TRM, % (IC95%)	73,7 (48,8 ; 90,9)	66,7 (41,0 ; 86,7)	78,3 (67,9 ; 86,8)	80,2 (69,9 ; 88,3)	77,5 (68,1 ; 85,1)	77,8 (68,3 ; 85,5)
Différence (zanubrutinib-ibrutinib), % (IC95%)	-		-3,5 (-16,0 ; 9,0)		-0,5 (-12,2 ; 11,8)	
SSP* évaluée par le CRI, %						

	Naïfs de traitement inéligibles à la chimio-immunothérapie		Rechute / Réfractaire		Population Globale	
	Zanubrutinib N=19	Ibrutinib N=18	Zanubrutinib N=83	Ibrutinib N=81	Zanubrutinib N=102	Ibrutinib N=99
A 12 mois	-	92,4	85,9	89,7	87,2	
A 18 mois	-	85,9	81,7	85,0	83,8	

* Médiane de SSP non atteinte.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude ASPEN, a été analysée de façon exploratoire à l'aide du questionnaire spécifique EORTC QLQ-C30 ainsi que du questionnaire EQ-5D. En l'absence de toute procédure de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, et au vu du caractère ouvert de l'étude, ces résultats purement exploratoires ne sont pas décrits.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ASPEN

Résultats de l'analyse principale (gel de base en date du 31/08/2019)¹

Les données de tolérance de l'étude de phase III ASPEN sont issues de l'analyse des données gelées à la date du 31 août 2020, correspondant à un suivi médian de 30,82 mois pour le groupe zanubrutinib et de 31,28 mois pour le groupe ibrutinib pour la cohorte 1.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient :

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

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

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

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

Une fibrillation/flutter auriculaire (FA), y compris les EIG et les EI de grade ≥ 3 , a été observée chez 5 (5,0%) patients traités par zanubrutinib et 18 (18,4%) patients traités par ibrutinib qui ont rapporté au moins 1 survenue de FA reliée ou non.

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

Un épisode d'hypertension a été observé chez 22 (22,4%) patients traités par zanubrutinib versus 14 (13,9%) patients traités par l'ibrutinib, qui ont signalé au moins 1 événement d'hypertension. La survenue des hémorragies était plus élevée chez les patients traités par ibrutinib avec 59 (60,2%) événements versus 56 (55,4%) chez les patients traités par zanubrutinib.

Au moins une infection a été signalée chez 74 (75,5%) patients traités par ibrutinib et 75 (74,3%) patients traités par zanubrutinib. Un total de 16 (16,3%) patients traités par ibrutinib versus 33 (32,7%) patients traités par zanubrutinib ont rapporté au moins 1 neutropénie de tout grade (incluant les termes préférés neutropénie, diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile et/ou septicémie neutropénique) relié ou non.

Résultats de l'analyse finale (gel de base en date du 21/06/2022)

A la date du gel de base du 21/06/2022, les données ci-après correspondent à la cohorte 1 comparative de l'étude ASPEN, avec un suivi médian de 46,75 mois pour le groupe zanubrutinib et de 44,65 mois pour le groupe ibrutinib.

Les **événements indésirables (EI) liés aux traitements** les plus fréquents signalés chez ≥ 10 % des patients ont été :

- dans le groupe ibrutinib : diarrhée (27,6 %), contusion (24,5 %), fibrillation auriculaire (19,4 %), hypertension (17,3 %), épistaxis (16,3 %), infections des voies respiratoires supérieures (16,3 %), spasmes musculaires (15,3 %), neutropénie (14,3 %), thrombocytopénie (12,2 %), rash (12,2 %), fatigue (11,2 %), hématurie (10,2 %) et pneumonie (10,2 %).
- dans le groupe zanubrutinib : neutropénie (22,8 %), contusion (13,9 %), fatigue (11,9 %), diarrhée (10,9 %) et thrombocytopénie (10,2 %).

Des **événements indésirables de grade 3 et plus liés au traitement** ont été rapportés dans les groupes ibrutinib et zanubrutinib respectivement chez 50,0 % et 40,6 % des patients. Les plus fréquents dans le groupe ibrutinib étaient l'hypertension (14,3 %), la neutropénie (7,1 %), la fibrillation atriale et la thrombocytopénie (5,1% chacune). Dans le groupe zanubrutinib, il s'agissait de la neutropénie (14,9 %), la thrombocytopénie (5,9 %) et l'hypertension (5,9 %).

Des **événements indésirables graves** ont été rapportés dans les groupes ibrutinib et zanubrutinib respectivement chez 51,0 % et 58,4 % des patients. Les plus fréquents dans le groupe ibrutinib étaient la pneumonie (14,3 %), suivie de la fibrillation auriculaire (5,1 %), du sepsis (4,1 %), de l'infarctus aigu du myocarde, de la péricardite, du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie, de la pyrexie et de la syncope (3,1 % chacun). La pyrexie (4,0 %), la neutropénie fébrile, la grippe, le sepsis, la syncope et la neutropénie (3,0 % chacun) étaient les plus fréquents dans le groupe zanubrutinib.

Les **proportions observées de décès** étaient de 18,4 % des patients du groupe ibrutinib et 13,9 % des patients du groupe zanubrutinib. La progression de la maladie a été la cause la plus fréquente de décès dans le groupe zanubrutinib (5,9 %) ainsi que dans le groupe ibrutinib (7,1 %). Les décès dus à des événements indésirables sont survenus chez 3,0 % des patients traités par zanubrutinib versus 4,1 % dans le groupe ibrutinib.

Les **arrêts de traitement** dus à des EI ont concerné 9,8 % des patients du groupe zanubrutinib contre 21,2 % dans le groupe ibrutinib. Un taux de 5,0 % des patients ont présenté des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement et considérés comme liés au zanubrutinib (1,0 % dans chacun des cas suivants : mélanome malin métastatique, syndrome myélodysplasique, neutropénie, cardiomégalie et lésion hépatique induite par le médicament). Une proportion de 13,3 % des patients ont présenté des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement et considérés comme liés à l'ibrutinib.

Les EI d'intérêt particulier sont décrits dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Synthèse des EI d'intérêt particulier (étude ASPEN)

	BRUKINSA (zanubrutinib) N = 101 (%)	IMBRUVICA (ibrutinib) N = 98 (%)
Hémorragies		
- Proportion d'EI	57 (56,4)	61 (62,2)
- EI grades ≥ 3	9 (8,9)	10 (10,2)
- EIG	7 (6,9)	9 (9,2)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (1,0)	2 (2,0)
Fibrillation auriculaire		
- Proportion d'EI	8 (7,9)	23 (23,5)
- EI lié au traitement	3 (3,0)	21 (21,4)
- EI grades ≥ 3	2 (2,0)	8 (8,2)
- EIG	2 (2,0)	7 (7,1)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0)	2 (2,0)
Hypertension		
- Proportion d'EI	16 (15,8)	25 (25,5)
- EI lié au traitement	10 (9,9)	18 (18,4)
- EI grades ≥ 3	10 (9,9)	20 (20,9)
- EIG	0 (0)	0 (0)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0)	0 (0)
Seconde tumeur maligne primaire		
- Proportion d'EI	17 (16,8)	17 (17,3)
- EI lié au traitement	2 (2,0)	0 (0,0)
- EI grades ≥ 3	6 (5,9)	3 (3,1)
- EIG	6 (5,9)	3 (3,1)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	3 (3,0)	3 (3,1)
Anémie		
- Proportion d'EI	18 (17,8)	22 (22,4)
- EI lié au traitement	7 (6,9)	6 (6,1)
- EI grades ≥ 3	12 (11,9)	6 (6,1)
- EIG	2 (2,0)	1 (1,0)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0)	1 (1,0)
Neutropénie		
- Proportion d'EI	36 (35,6)	20 (20,4)
- EI lié au traitement	27 (26,7)	16 (16,3)
- EI grades ≥ 3	25 (24,8)	10 (10,2)
- EIG	6 (5,9)	0 (0)

- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (1,0)	0 (0)
Thrombocytopénie		
- Proportion d'EI	17 (16,8)	17 (17,3)
- EI lié au traitement	13 (12,8)	11 (11,2)
- EI grades ≥ 3	11 (10,9)	6 (6,1)
- EIG	2 (2,0)	0 (0)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0)	0 (0)

3.3.2 Données de tolérance issues de l'étude 215

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, non comparative, du zanubrutinib en monothérapie chez des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), d'une maladie de Waldenström, d'un lymphome à cellules du manteau ou d'un lymphome de la zone marginale (LZM), précédemment traités et intolérants à un traitement antérieur par ibrutinib uniquement (Cohorte 1), ou à un traitement antérieur par acalabrutinib seul ou associé à l'ibrutinib (c'est-à-dire acalabrutinib ± ibrutinib ; Cohorte 2). L'objectif de l'étude était d'évaluer la tolérance du zanubrutinib chez des patients déjà traités et intolérants à un traitement antérieur à l'ibrutinib, en fonction de la fréquence et de la gravité des EI.

L'étude a débuté le 15/10/2019 (1^{er} patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire date du 17/03/2022.

Traitements reçus

Cohorte 1 : Patients qui n'ont pas toléré l'ibrutinib lors d'un traitement antérieur

Cohorte 2 : Patients intolérants à l'acalabrutinib seul ou en association à l'ibrutinib lors d'un traitement antérieur

Les patients des deux cohortes ont reçu du zanubrutinib par voie orale à raison de 160 mg deux fois par jour ou de 320 mg une fois par jour les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la récurrence et la modification de la gravité des événements d'intolérance à l'ibrutinib et/ou à l'acalabrutinib par rapport à ceux observés sous zanubrutinib.

L'étude comportait de nombreux critères de jugement secondaires d'efficacité non décrits car exploratoires compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, de l'absence de test d'hypothèse formel et compte tenu de l'hétérogénéité des maladies des patients inclus.

Population de l'étude

Les patients adultes devaient préalablement avoir été traités par ibrutinib et/ou acalabrutinib au minimum 4 semaines avant l'inclusion, les patients devaient répondre aux critères de la maladie (LLC, LCM, LZM, MW) nécessitant un traitement par ibrutinib et/ou acalabrutinib, et avoir un statut ECOG ≤ 2. Les patients étaient exclus s'ils avaient des maladies cardiovasculaires ou hémorragiques, en cas d'atteinte du système nerveux central par la leucémie ou le lymphome, ou en cas de maladie évolutive.

A la date du gel de base (17/03/2022), 72 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu au moins une dose de zanubrutinib :

- 57 patients dans la cohorte 1
- 15 patients dans la cohorte 2

Le protocole de l'étude prévoyait une analyse de la tolérance sur la population des patients ayant reçu au moins une dose de zanubrutinib.

Pour les 72 patients inclus dans l'étude, l'âge médian était de 71,0 ans. La plupart des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 (56,9 %) ou 1 (40,3 %). Le poids médian était de 76,2 kg et l'indice de masse corporelle médian était de 26,6 kg/m².

Pour le sous-groupe de patients atteints de la MW (n = 11), le nombre médian de thérapies anticancéreuses antérieures était de 2,0. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par ibrutinib, et 2 patients avaient reçu un traitement antérieur avec l'acalabrutinib.

Au moment du gel de base des données, 2 des 11 patients avaient arrêté le traitement de l'étude, suite à des événements indésirables (myalgie, augmentation de l'ALAT et de l'ASAT). A noter que 10 patients sur les 72 patients inclus (13,9 %) ont abandonné l'étude. Les causes principales d'arrêt de l'étude étaient le décès (6,9 %) et la demande d'arrêt du patient (6,9 %).

Résultats relatifs au critère de jugement principal

À la date du gel de base, la durée médiane (min ; max) d'exposition au traitement pour l'analyse de tolérance était de 16,18 mois (0,5 à 26,6 mois).

À la date du gel de base, sur les 72 patients de l'analyse de tolérance, 40 (56,6 %) n'ont pas eu de récurrence de leur événement d'intolérance sous traitement par zanubrutinib et 32 (44,4 %) ont eu une récurrence d'un événement indésirable survenu sous traitement par leurs iBTK antérieurs. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 patients) ont été la fatigue (n = 14), l'arthralgie (n = 14), les éruptions cutanées (n = 11), l'hypertension (n = 11) et la fibrillation auriculaire (n = 10).

Sur les 64 patients intolérants à l'ibrutinib, 36 (57,3 %) n'ont pas eu de récurrence de l'intolérance sous zanubrutinib, et 28 (43,8 %) ont eu une récurrence. Un total de 15 patients ont présenté une intolérance à l'acalabrutinib, dont 9 (60,0 %) n'ont pas eu de récurrence de l'intolérance sous zanubrutinib et 6 (40,0 %) ont eu une récurrence.

La plupart des intolérances qui sont réapparues ont été de gravité moindre (n = 30/45 ; 66,7 %). Cependant, alors que les événements d'intolérance à l'ibrutinib sont réapparus à un degré de gravité inférieur dans une majorité des cas, à savoir 73,7 % (n = 28/38), les événements d'intolérance à l'acalabrutinib sont réapparus à un degré de gravité inférieur dans seulement 28,6 % des cas (n = 2/7). Aucun événement d'intolérance n'est réapparu au cours du traitement par zanubrutinib à un degré de gravité supérieur à celui de l'événement d'intolérance au iBTK initial.

Résultats généraux sur le profil de tolérance de zanubrutinib

A noter que 69 patients (95,8 %) ont présenté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents comportaient : des troubles cutanés (45,8 % des patients), des troubles digestifs (43,1 %), des troubles neurologiques (33,3 %), des troubles respiratoires (33,3 %), de la fatigue (30,6 %), des contusions (23,6 %), des troubles cardiaques (20,8 %), des troubles du système sanguin et lymphatique (20,8 %).

Des événements indésirables de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 25 patients (34,7 %). Les plus fréquemment rapportés (> 5 % du nombre total de patients) étaient la neutropénie (6,9 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (5,6 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 11 patients (15,3 %). Un patient (1,4 %) a présenté un événement indésirable ayant entraîné son décès et 6 patients (8,3 %) ont présenté des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les incidences les plus élevées d'événements indésirables d'intérêt particulier (> 5 %) ont été observées dans les catégories suivantes :

- Infections (n = 35 ; 48,6 %), dont le COVID-19 (n = 9 ; 12,5 %), infection des voies urinaires (n = 8 ; 11,1 %), infection des voies respiratoires supérieures (n = 5 ; 6,9 %), bronchite (n = 4 ; 5,6 %) et cellulite (n = 4 ; 5,6 %) ;
- Hémorragie (n = 30 ; 41,7 %), comprenant les contusions (n = 17 ; 23,6 %), épistaxis (n = 7 ; 9,7 %) et pétéchies (n = 5 ; 6,9 %) ;
- Diarrhée (n = 12 ; 16,7 %) ;
- Neutropénie (n = 10 ; 13,9 %) comprenant une diminution du nombre de neutrophiles (n = 6 ; 8,3 %) et une neutropénie (n = 5 ; 6,9 %) ;
- Hypertension (n = 9 ; 12,5 %), comprenant l'hypertension (n = 8 ; 11,1 %) et l'augmentation de la pression artérielle chez 1 patient (1,4 %) ;
- Fibrillation auriculaire (n = 4 ; 5,6 %).

Un quart des patients (n = 18 / 72) ont arrêté le traitement de l'étude pour différentes raisons, dont la principale est la présence d'événements indésirables (n = 6), suivi de la progression de la maladie (n = 5), puis de la décision du patient ou du praticien (n = 1) et enfin pour une autre cause.

Enfin, 5 patients sont décédés au cours de l'étude, trois des suites de la progression de la maladie, 1 suite à un événement indésirable (pneumonie liée au COVID-19) et un patient d'une autre cause.

3.3.3 Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de BRUKINSA (zanubrutinib) (version 3.0 du 11 janvier 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hémorragie Infections (incluant infections des voies respiratoires inférieures et la réactivation du virus de l'hépatite B (VHB)) Arythmie cardiaque, principalement fibrillation et flutter
Risques importants potentiels	Secondes tumeurs malignes primitives (autres que cancer cutané non mélanomateux) Cancer cutané non mélanomateux secondaire Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A Tératogénicité
Informations manquantes	Tolérance chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère Tolérance chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou sous dialyse Tolérance à long terme (> 2 ans)

3.3.4 Données de tolérance relatives au PSUR

Depuis la précédente évaluation en date du 30/03/2022¹, le laboratoire a transmis le 3^{ème} *Periodic Safety Update Report* (PSUR) couvrant la période du 14 novembre 2021 au 13 novembre 2022. Le nombre cumulé de patients exposés au zanubrutinib était de 3 134 patients dans le cadre du développement clinique. Durant la période couverte par ce 3^{ème} PSUR, 7 signaux ont été cloturés. Les 6 signaux suivants ont été cloturés et réfutés : neutropénie fébrile, réaction indésirable cutanée sévère, nausées, septicémie et choc septique, cryptococcose et toutes les autres infections pathogènes spécifiées identifiées, insuffisance cardiaque. En outre, le signal de syndrome de lyse tumorale a été cloturé et classé comme un risque potentiel non catégorisé comme important.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Le profil de tolérance du zanubrutinib qui diffère de celui de l'ibrutinib avec notamment moins de fibrillation auriculaire et d'hypertension, mais davantage de neutropénie, est susceptible d'impacter le parcours de soins. Toutefois, aucune donnée n'a été fournie pour l'analyser.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le lymphome de la zone marginale (LZM), le lymphome à cellules du manteau (MCL), le lymphome folliculaire, et les hémopathies malignes à cellules B.

4. Discussion

La nouvelle demande d'inscription par le laboratoire de la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib), en 2^{ème} ligne et plus de traitement de la MW, repose sur les résultats descriptifs de l'analyse finale (gel de base du 21 juin 2022) d'une **étude de phase III (étude ASPEN) de supériorité versus ibrutinib**, chez 201 patients adultes atteints de la MW et porteurs de la mutation du gène MYD88, ayant reçu pour la majorité (n = 164 patients, 81,6%) au moins un traitement antérieur (patients R/R), ou naïfs de traitement pour lesquels une chimio-immunothérapie n'était pas appropriée (n = 37 patients, 18,4%) (cohorte 1) mettant en évidence un **taux TBRP/RC évalué par l'investigateur de 25,3 % dans le groupe ibrutinib contre 38,2 % dans le groupe zanubrutinib après un suivi médian de 46,75 mois pour le groupe zanubrutinib et de 44,65 mois pour le groupe ibrutinib.**

Pour rappel, l'analyse initiale du dossier qui reposait sur l'analyse principale (gel de base en date du 31 août 2019) de cette même étude, soit après un suivi médian de 19,5 mois pour zanubrutinib et 19,4

mois pour ibrutinib, n'avait pas non plus démontré de supériorité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib sur ce même critère de jugement principal évalué par un CRI. Dans son avis du 30/03/2022, la commission avait notamment soulevé les points de discussion qui portaient sur :

- la réalisation de l'étude en ouvert non justifiée, même si un comité de revue indépendant a évalué les réponses en aveugle pour l'analyse principale ;
- l'inclusion d'une population hétérogène, avec une minorité de patients (n = 37, 18,4 %) naïfs de traitement et ne pouvant être traités par une immuno-chimiothérapie rendant difficile l'appréciation de la quantité d'effet en première ligne ;
- le critère de jugement principal, à savoir la réponse complète ou la très bonne réponse partielle, n'apparaissait pas comme le plus cliniquement pertinent pour un essai de phase III ;
- les résultats de survie sans progression et de survie globale (critères de jugement secondaires non hiérarchisés cliniquement pertinents) étaient exploratoires et aucune conclusion formelle ne pouvait en être tirée.

Les nouvelles données d'efficacité avec un recul plus long de l'étude ASPEN comportent des limites telles que le caractère exploratoire des résultats au regard de l'absence de gestion du risque alpha prévue pour l'analyse finale, la présence de nombreuses censures informatives quant à la PFS estimée par l'investigateur (arrêts de traitement, notamment), ayant pu biaiser ces estimations dans un essai en ouvert. Toutefois, ces résultats d'efficacité à plus long terme (sur le critère de jugement principal, la survie sans progression, la survie sans événements) évalués par l'investigateur bien que purement exploratoires ne suggèrent pas de perte de chance pour les patients traités par le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib.

Pour rappel, lors l'analyse initiale de l'étude ASPEN qui reposait sur l'analyse principale (gel de base en date du 31 août 2019), la Commission a regretté l'absence de formulation d'hypothèses sur la tolérance en termes de survenue de fibrillation auriculaire dans les critères de jugement choisis pour l'étude de phase III, compte-tenu du profil de tolérance connu de l'ibrutinib ; et regrettait que la recherche de cet événement n'ait pas été standardisée dans cet essai en ouvert. De plus, les résultats de l'étude de phase III ne permettaient pas de lever totalement les incertitudes sur le profil de tolérance du zanubrutinib.

Avec un suivi médian plus important (de 46,75 mois pour le groupe zanubrutinib et de 44,65 mois pour le groupe ibrutinib), les événements indésirables (EI) liés aux traitements les plus fréquents ont été dans le groupe ibrutinib : diarrhée (27,6 %), contusion (24,5 %), fibrillation auriculaire (19,4 %), hypertension (17,3 %), épistaxis (16,3 %), infections des voies respiratoires supérieures (16,3 %), spasmes musculaires (15,3 %), neutropénie (14,3 %), thrombocytopénie (12,2 %), rash (12,2 %), fatigue (11,2 %), hématurie (10,2 %) et pneumonie (10,2 %). Dans le groupe zanubrutinib, ont été rapportés : neutropénie (22,8 %), contusion (13,9 %), fatigue (11,9 %), diarrhée (10,9 %) et thrombocytopénie (10,2 %).

Les événements indésirables de grade 3 et plus liés au traitement les plus fréquents dans le groupe ibrutinib ont été l'hypertension (14,3 %), la neutropénie (7,1 %), la fibrillation atriale et la thrombocytopénie (5,1% chacune). Dans le groupe zanubrutinib, il s'agissait de la neutropénie (14,9 %), la thrombocytopénie (5,9 %) et l'hypertension (5,9 %).

Ainsi, la fibrillation atriale et l'hypertension étaient davantage rapportées dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe zanubrutinib. Le profil de tolérance du zanubrutinib était quant à lui davantage marqué par des neutropénies.

Bien que l'étude soit conduite en ouvert et que ces résultats restent exploratoires en l'absence d'hypothèse de tolérance pré-spécifiée au protocole, ces constats en termes de tolérance avec un recul plus important suggèrent toutefois une toxicité cardiaque moindre avec le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib. Cela est à prendre en compte dans la mesure où les deux inhibiteurs de BTK sont susceptibles d'entraîner des hémorragies compliquant la prise en charge des fibrillations atriales, chez des patients âgés fragilisés. Par ailleurs, l'hypertension artérielle représente un facteur de risque cardiovasculaire susceptible de s'ajouter à d'autres comorbidités, compte tenu de l'âge et du profil des patients atteints de la MW en rechute ou réfractaire.

Il y a eu davantage d'arrêts du traitement suite à la survenue d'événements indésirables dans le groupe ibrutinib avec 21 patients (21,2 %) versus 10 patients (9,8 %) dans le groupe zanubrutinib. Cette donnée est à prendre en compte au regard du caractère suspensif du traitement.

Ces résultats de tolérance en faveur du zanubrutinib, bien que modulés par le caractère ouvert de l'étude, suggèrent que les profils de tolérance diffèrent entre les 2 inhibiteurs de BTK.

En complément le laboratoire a transmis une étude de tolérance de phase II (étude 215) non comparative, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance du zanubrutinib chez des patients hétérogènes sur un total de 72 patients inclus, dont seuls 11 étaient atteints d'une MW (comprenant 2 interruptions pour causes d'événements indésirables), avec un suivi médian limité de moins de 2 ans (17,13 mois). Au regard de ces limites méthodologiques, la portée des résultats de cette étude est très limitée.

Chez les patients naïfs (traitement de première intention), l'effectif restreint de patients inclus (< 20 patients par groupe de traitement) et les limites méthodologiques inhérentes à l'étude de phase III (ASPEN), ne permettent pas d'estimer la quantité d'effet du zanubrutinib dans cette population et de le positionner dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de BRUKINSA (zanubrutinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de BRUKINSA (zanubrutinib).

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

Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles chez les patients naïfs, BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie, en 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström inéligibles à une chimio-immunothérapie.

Au regard des caractéristiques des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, à savoir des patients âgés à risque ou atteints de comorbidités cardiaques, du besoin médical partiellement couvert notamment par un autre inhibiteur de BTK, IMBRUVICA (ibrutinib) dont le profil de tolérance comporte un risque de toxicité cardiaque, et de l'importance de disposer d'une alternative thérapeutique avec un moindre signal de toxicité cardiovasculaire dans cette maladie rare, BRUKINSA (zanubrutinib) a une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Les données d'efficacité disponibles ne permettent pas de hiérarchiser l'utilisation des deux inhibiteurs de BTK, ibrutinib et zanubrutinib.

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), chez les patients en première ligne de traitement inéligibles à une immunochemiothérapie, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont une monothérapie par un agent alkylant ou un analogue nucléosidique (par exemple la fludarabine) ou le rituximab, bien que n'ayant pas l'AMM.

Les CCP en 2^{ème} ligne de traitement et plus sont :

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

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie rare et mettant en jeu le pronostic vital, en particulier après échec de plusieurs lignes de traitement.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ En raison de l'absence de démonstration d'une supériorité de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) en termes de réponse complète ou de très bonne réponse partielle (critère de jugement principal) lors de l'analyse principale, les résultats descriptifs de l'analyse finale avec un recul plus important n'apportent pas de résultat plus robustes en faveur de BRUKINSA (zanubrutinib) sur ces critères, sans toutefois suggérer de perte de chance pour le patient à recevoir le zanubrutinib. Compte tenu du recul plus important en termes de tolérance suggérant un profil de tolérance différent de BRUKINSA (zanubrutinib) par rapport à

IMBRUVICA (ibrutinib), le rapport efficacité/effets indésirables de BRUKINSA (zanubrutinib) est faible chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur. En première intention, compte tenu de l'insuffisance des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de BRUKINSA (zanubrutinib) reste mal établi.

- En 1^{ère} ligne, il existe des alternatives recommandées utilisées hors AMM. En 2nde ligne et plus, il existe une alternative ayant l'AMM, IMBRUVICA (ibrutinib) et des alternatives recommandées utilisées hors AMM (cf. chapitre 2.2 « **Prise en charge actuelle** »).
- BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place en monothérapie dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström, en 1^{ère} ligne chez les patients inéligibles à une chimio-immunothérapie. BRUKINSA (zanubrutinib) dispose d'une place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRUKINSA (zanubrutinib) est :

- **faible uniquement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur »,**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en monothérapie en première intention pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie ».**

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 uniquement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur » et aux posologies de l'AMM,**
- **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 « en monothérapie en première intention pour le traitement de patients**

adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio-immunothérapie ».

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

→ **En monothérapie, chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) qui ont reçu au moins un traitement antérieur :**

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration de supériorité par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) et des incertitudes sur la quantité d'effet propre de BRUKINSA (zanubrutinib), considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude clinique ASPEN ;
- du recul plus important apporté par les résultats finaux de l'étude ASPEN, qui ne suggèrent pas de perte de chance pour les patients en termes d'efficacité à recevoir BRUKINSA (zanubrutinib) ;
- du profil de tolérance de BRUKINSA (zanubrutinib) bénéficiant d'un recul plus important marqué notamment par des neutropénies, alors que le profil de tolérance de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib) comporte des signaux de toxicité cardiaque ;
- de l'intérêt de disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires après au moins une ligne de traitement compte tenu du profil des patients âgés à risque cardiovasculaire ou déjà atteints de comorbidités cardiaques ;

la Commission considère que BRUKINSA (zanubrutinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

→ **En monothérapie, en première intention, chez les patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) inéligibles à une chimio immunothérapie :**

Sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de BRUKINSA (zanubrutinib) correspond aux patients adultes atteints d'une maladie de MW et traités en 2^{ème} ligne et plus.

En France métropolitaine, selon les données du réseau FRANCIM, du service de Biostatistique - Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), de Santé publique France et de l'Institut National du Cancer (INCa), 1 317 cas incidents de MW ont été estimés en 2018¹⁷.

¹⁷ Troussard et al, dans Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Vol. 2 – Hémopathies malignes. Page 67. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019.

Selon le plus large registre de patients avec une MW, disponible en Europe (UK), 51 %¹⁸ des patients présentent des symptômes au moment du diagnostic et nécessitent donc un traitement, soit 671 patients. De plus, parmi les 49 % de patients asymptomatiques lors du diagnostic, qui ne répondent pas aux critères d'initiation d'un traitement, la majorité (71 %¹⁹) répondra à ces critères et nécessitera un traitement, soit 458 patients. Il en résulte donc au total que 1 129 patients débutent un traitement de 1^{ère} ligne pour une MW.

Les traitements de première ligne utilisés en France, en 1^{ère} intention, sont les chimio-immunothérapies à base de rituximab associé à un inhibiteur du protéasome (bortezomib) ou à un agent alkylant (bendamustine). Les taux de réponse globale associés sont respectivement de 89 %²⁰ et 96 %²¹. Par ailleurs, dans une publication récente du groupe français FILO (*French Innovative Leukemia Organization*) sur le maintien de la réponse après une première ligne de traitement, après un suivi médian de 68,5 mois, seulement 14% des patients traités par l'association rituximab bendamustine ont eu recours à un traitement de deuxième ligne²².

La population des patients éligibles à un traitement de seconde ligne au cours de l'année peut être estimée entre 45 et 124 patients par an, en fonction de la chimio-immunothérapie administrée en 1^{ère} ligne de traitement.

La population cible est estimée entre 45 et 124 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

¹⁸ The Rory Morrison Registry. First UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report. 2018. <https://wmuk.org.uk/wp-content/uploads/2021/08/The-Rory-Morrison-WM-Registry-Report-1-March-2018.pdf>

¹⁹ Uppal, Encarl et al. "The Rory Morrison WMUK Registry for Waldenström macroglobulinaemia: The growth of a national registry for a rare disorder." *British journal of haematology* vol. 201,5 (2023): 905-912.

²⁰ Ghobrial, Irene M et al. "Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia." *American journal of hematology* vol. 85,9 (2010): 670-4

²¹ Laribi, Kamel et al. "Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO)." *British journal of haematology* vol. 186,1 (2019): 146-149

²² Laribi, Kamel et al. « Long-Term Follow-up of Bendamustine Plus Rituximab Regimen in 69 Treatment Naïve (TN) Patients with Waldenström Macroglobulinemia, a Study on Behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO) ». *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 3627–3628.