

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

zanubrutinib

BRUKINSA 80 mg,

gélule

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

- Lymphome Folliculaire (LF)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication « BRUKINSA, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs »

Place dans la stratégie thérapeutique	BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles.
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)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ROSEWOOD	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ROSEWOOD	14
3.3.2 Plan de gestion du risque	16
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

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 – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
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 SARL
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concernée par la demande : « BRUKINSA en association avec l'obinutuzumab est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (FL) réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date AMM initiale (procédure centralisée) : 22/11/2021 dans la maladie de Waldenström (MW). Date des rectificatifs d'AMM : – 28/10/2022 : extension d'indication dans le lymphome de la zone marginale – 15/11/2022 : extension d'indication dans la leucémie lymphoïde chronique – 15/11/2023 : extension d'indication, en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (FL) réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs (objet du présent dossier). Plan de gestion des risques (PGR) européen 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)
Posologie dans l'indication évaluée	« 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.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib) est prise en charge pris en charge en Allemagne et au Luxembourg, la demande d'extension d'indication pour BRUKINSA (zanubrutinib) est en cours d'évaluation aux États-Unis.

Autres indications de l'AMM	BRUKINSA (zanubrutinib) est également indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de lymphome de la zone marginale (LZM), de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de macroglobulinémie de Waldenström (MW) (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 12 juin 2024. • Date d'adoption : 26 juin 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 17/07/2024. – Contribution de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes matures majoritairement de la lignée B. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi).

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

La présentation clinique du lymphome folliculaire (LF) se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. D'autres symptômes liés à la maladie peuvent se manifester, tels qu'une fatigue, une perte de poids, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des infections et des saignements.

La survie globale nette a été estimée à 87 % à 5 ans (période 2005-2010) et à 71 % à 10 ans¹. Une étude monocentrique conduite aux Etats-Unis a suggéré que la survie diminue après chaque rechute rapportant une médiane de survie globale est estimée à 11,5 ans en 2^{ème} ligne, à 8,8 ans en 3^{ème} ligne et à 5,3 ans en 4^{ème} ligne².

Le grade histologique des LF est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des formes indolentes, ainsi que généralement ceux de grade 3a, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des formes agressives traitées comme des lymphomes diffus à grandes cellules B³. Le LF représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80 %)⁴. Il est estimé que le LF représente environ 20 % des LNH⁵. Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2-microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

¹ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

² Batlevi, C. L. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 10, 74 (2020)

³ Dreyling, M. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 32, 298–308 (2021)

⁴ Avis de la HAS du 13/09/2020 relatif à REVLIMID. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - REVLIMID (légalidomide) (has-sante.fr)

⁵ Monga, N. et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann. Hematol. 98, 175–183 (2019).

Épidémiologie

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales⁷ et internationales^{3,8}, les options thérapeutiques reposent sur une immunochimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivie par un traitement d'entretien à base de rituximab⁹. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) est également utilisé en induction, associé à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab¹⁰.

En cas de non-réponse ou de progression, un traitement de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de rémission de la ligne précédente ainsi que de la dissémination de la maladie. Les traitements disponibles à partir de la deuxième ligne reposent sur :

- une nouvelle immunochimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)^{11,12,13},
- ou une radioimmunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce,
- ou une allogreffe de cellules souches qui peut également être proposée chez certains patients jeunes à haut risque en cas de rechute ultérieure ou également chez les patients en échec d'une autogreffe.

A noter que les recommandations NCCN 2024⁸ mentionnent obinutuzumab en monothérapie comme une option thérapeutique en 2^{ème} ligne.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab⁴.

En troisième ligne et plus, la spécialité KYMRIAH (tisagenlecleucel) peut être administrée à un patient si son état général et son espérance de vie sont compatibles avec cette procédure¹⁴. Un traitement par idélalisib (ZYDELIG) peut être proposé (dans le cas d'une maladie double réfractaire)¹⁵. De plus, au regard des recommandations, un traitement non réalisé en seconde ligne de traitement peut être

⁶ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁷ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf

⁸ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cells lymphomas, version 1.2024. Accessible à l'adresse : [b-cell.pdf](https://www.nccn.org/pdf/b-cell.pdf) (nccn.org)

⁹ Avis de la HAS du 18/07/2012 relatif à MABTHERA. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - MABTHERA (rituximab)

¹⁰ Avis de la HAS du 18/04/2018 relatif à GAZYVARO. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - GAZYVARO (obinutuzumab)

¹¹ Avis de la HAS du 04/11/1998 relatif à MABTHERA.

¹² Avis de la HAS du 08/11/2006 relatif à MABTHERA. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - MABTHERA (rituximab)

¹³ Avis de la HAS du 08/05/2017 relatif à GAZYVARO. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - GAZYVARO (obinutuzumab), anticorps monoclonal (has-sante.fr)

¹⁴ Avis de la HAS du 07/12/2022 relatif à KYMRIAH. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - KYMRIAH (tisagenlecleucel) - Lymphome folliculaire

¹⁵ Avis de la HAS du 17/06/2015 relatif à ZYDELIG. Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - ZYDELIG (idélalisib), inhibiteur de kinase

utilisé. En quatrième ligne et plus, la spécialité YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) bénéficie d'un avis favorable au remboursement¹⁶. A noter qu'en plus de ces thérapies, la recommandation NCCN 2024 mentionne le mosunetuzumab, le tazemetostat et le zanubrutinib + obinutuzumab.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'indication : traitement des adultes présentant un lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

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
Chimiothérapie				
ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques <i>Baxter</i>	Traitement [...] des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens.	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	IMPORTANT	ND
ADRIBLASTINE (doxorubicine) et génériques <i>Pfizer</i>	Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.	26/11/2003 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR V
ONCOVIN (vincristine) et génériques <i>EG Labo - Laboratoires Eurogenerics</i>	En polychimiothérapies dans les lymphomes non hodgkiniens.	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	IMPORTANT	ND
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Le traitement des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	IMPORTANT	ND
LEVACT (bendamustine) et génériques <i>Mundipharma</i>	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	IMPORTANT	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3Kδ)				
ZYDELIG (idélalisib) <i>Gilead Sciences</i>	En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	17/06/2015	IMPORTANT	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge
Anticorps Anti-CD20				
ZEVALIN** (ibritumomab tiuxétan) <i>Cis Bio International</i>	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou	07/07/2004	IMPORTANT	ASMR III

¹⁶ Avis de la HAS du 18/01/2023 relatif à YESCARTA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT19896_YESCARTA_PIC_INS_AvisDef_CT19896_EPI762.pdf

	réfractaire après traitement par le rituximab.			
MABTHERA (rituximab) et biosimilaires <i>Roche</i>	En monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible
GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i>	Associé à la bendamustine en induction , suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	08/03/2017	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge

Autre Immunosuppresseur

REVLIMID (légalidomide) <i>Celgene</i>	REVLIMID est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité.	23/09/2020 (Extension)	FAIBLE	ASMR V dans la prise en charge
---	---	---------------------------	---------------	---------------------------------------

CAR-T anti-CD19

KYMRIAH (tisagenlecleucel) <i>Novartis Pharma</i>	Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	07/12/2022 (Extension)	IMPORTANT dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire après au moins deux lignes de traitement qui présentent une maladie réfractaire, ou en rechute pendant ou dans les 6 mois qui suivent la fin de leur traitement d'entretien, ou en rechute après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.	ASMR V dans la prise en charge
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) <i>Gilead Sciences</i>	Traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, après au moins trois lignes de traitement systémique.	18/01/2023 (Extension)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge

Acronyme : ND (Non disponible)

** : à noter que ZEVALIN n'est plus commercialisé depuis le 31/05/2020 (Source : ANSM, Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques),

Etant donnée que la recommandation américaine du NCCN 2024⁸ mentionne obinutuzumab en monothérapie comme une option thérapeutique en 2^{ème} ligne. Il est à noter qu'un traitement non utilisé en 2^{ème} ligne peut être utilisé en 3^{ème} ligne et plus⁸, alors l'obinutuzumab en monothérapie est suggéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Ces mêmes recommandations privilégient les associations médicamenteuses à la monothérapie.

Bien que :

- LUNSUMIO (mosunetuzumab) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs ;
- et que COPIKTRA (duvélisib) dispose d'une AMM en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un lymphome folliculaire réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs,

ces spécialités ne sont pas retenues comme comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où ils ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 19/01/2022¹⁷ et du 22/11/2023¹⁸).

A noter que REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab, KYMRIA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) ont obtenu leur AMM respectivement le 18/12/2019, 29/04/2022 et le 21/06/2022. Ainsi ces trois spécialités n'étaient pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de phase II de BRUKINSA (zanubrutinib) en association à l'obinutuzumab (date de début d'inclusion : 14/11/2017) compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Dans les rechutes du LF, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechute précoce intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette demande d'inscription en association avec l'obinutuzumab, pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (FL) réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs sont :

- les résultats d'efficacité et de tolérance issus de l'étude de phase II ROSEWOOD (étude BGB-3111-212), comparative, randomisée, en ouvert, ayant inclus 217 patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaires et ayant déjà reçu ≥ 2 traitements systémiques antérieurs¹⁹ ;

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence de COPIKTRA du 19/01/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19495_COPIKTRA_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19495.pdf

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la transparence de LUNSUMIO du 22/11/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20288_LUNSUMIO_PIC_INS_AvisDef_CT20288.pdf

¹⁹ Zinzani, P et al. Zanubrutinib plus obinutuzumab (ZO) versus obinutuzumab (O) monotherapy in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): Primary analysis of the phase 2 randomized ROSEWOOD trial. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7510-7510

- une analyse complémentaire, selon l'approche *Growth Modulation Index* (GMI).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ROSEWOOD

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée de phase II, comparative versus obinutuzumab en monothérapie, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du zanubrutinib associé à l'obinutuzumab chez les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire.

La durée de la phase randomisée de l'étude était d'environ 5 ans, un *switch* des patients du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib était autorisé, à la discrétion de l'investigateur, à tout moment en cas de maladie progressive ou si aucune réponse (RC ou RP), confirmée de façon centralisée, n'était obtenue après 12 mois.

L'étude a débuté le 14/11/2017 (1^{er} patient inclus) et l'extraction des données pour l'analyse principale a eu lieu le 08/10/2021, et celle pour l'analyse actualisée le 25/06/2022.

L'étude incluait les patients ayant un LF à cellules B confirmé histologiquement (grade 1, 2 ou 3a) et ayant déjà reçu ≥ 2 traitements systémiques antérieurs pour le traitement du LF, dont un traitement à base d'un anticorps anti-CD20 en association à un agent alkylant incluant :

- Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone
- Rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisolone
- Bendamustine plus rituximab

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe zanubrutinib + obinutuzumab (Zanu+obi) (n= 145 patients) :**
 - zanubrutinib à la dose de 160 mg par voie orale (2 comprimés), deux fois par jour, en cycles répétés de 28 jours. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès, retrait du consentement ou arrêt de l'étude par le promoteur.
 - obinutuzumab (n=145 patients) : obinutuzumab en monothérapie était administré à la dose de 1000 mg par voie IV à J1, J8 et J15 du cycle 1, à J1 des cycles 2 à 6 puis toutes les 8 semaines pour 24 mois supplémentaires²⁰.
- **Groupe obinutuzumab (Obi) (n=72 patients) :**
 - obinutuzumab en monothérapie était administré à la dose de 1000 mg par voie IV à J1, J8 et J15 du cycle 1, à J1 des cycles 2 à 6 puis toutes les 8 semaines pour 24 mois supplémentaires.
 - un *switch* des patients du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib+obi était autorisé, à la discrétion de l'investigateur, à tout moment en cas de maladie progressive ou si aucune réponse (RC ou RP), confirmée de façon centralisée, n'était obtenue après 12 mois (Figure 1).

²⁰ A la discrétion de l'investigateur, l'obinutuzumab pouvait être administré par voie IV à J1 (100 mg) et à J2 (900 mg) du cycle 1 au lieu de 1000 mg à J1 du cycle 1. Les patients ayant répondu au traitement pouvaient continuer à recevoir obinutuzumab en traitement d'entretien toutes les 8 semaines pendant 24 mois supplémentaires (soit une durée totale maximale d'obinutuzumab d'environ 30 mois, correspondant à 20 doses).

La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : le nombre de lignes antérieures (2 à 3 vs. > 3) ; le statut "réfractaire au rituximab" (oui/non)²¹ et la région géographique (Chine vs. autres régions).

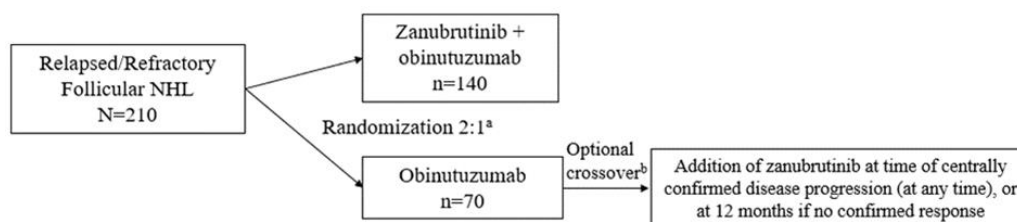


Figure 1 : Schéma de l'étude ROSEWOOD

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse globale, déterminé par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères de la classification de Lugano 2014²² pendant toute la période de suivi, jusqu'à la date de clôture des données, le début d'un nouveau traitement anticancéreux ou la date de *switch*.

La réponse était évaluée par imagerie toutes les 12 semaines à partir du Jour 1 Cycle 1 pendant les 24 premiers mois, puis toutes les 24 semaines pendant 24 mois, puis une fois par an jusqu'à progression.

L'analyse principale a été effectuée 3 mois après la randomisation du dernier patient dans l'étude, à la date de cut-off du 8 octobre 2021.

En l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion sur l'efficacité clinique du traitement ne peut en être tirée. A noter que parmi les critères de jugement secondaires figuraient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) évaluées par le CRI²³.

Population de l'étude

Au total, 217 patients ont été randomisés dans l'étude 145 dans le groupe Zanu+Obi et 72 dans le groupe Obi.

L'âge médian (min – max) des patients était de 64 ans (31 - 88 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. A noter que 97,2% des patients avaient un ECOG 0-1 :

- dans le groupe Obi, 43,1 % des patients avaient un score ECOG 0 et 55,6 % un score ECOG 1,

²¹ Les patients réfractaires au rituximab ont été définis comme n'ayant pas répondu ou ayant progressé au cours d'un régime antérieur contenant du rituximab (en monothérapie ou associé à une chimiothérapie) ou avoir progressé dans les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose de rituximab dans le cadre du traitement d'induction ou d'entretien.

²² Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et col. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014;32(27):3059-68.

²³ La SSP était censurée pour les patients qui remplissent l'une des conditions suivantes : 1) en vie sans évaluation tumorale à la baseline ou post baseline; 2) début d'un nouveau traitement anticancéreux avant progression ou le décès documenté ; 3) Progression ou décès après avoir manqué ≥ 2 évaluations planifiées consécutives de la maladie; 4) en vie sans progression documentée ; 5) perdue de vue sans progression documentée ou décès ; 6) passage du groupe Obi au groupe Zanu+obi. Pour ces cas, il est recommandé d'effectuer une évaluation de la ligne de base.

- dans le groupe Zanu+Obi, 59,3 % des patients avaient un score ECOG 0 et 37,2 % un score ECOG 1.

Le délai médian entre le diagnostic initial de la maladie et l'entrée dans l'étude était de 86,18 mois (de 5,1 à 359,0 mois). Au moment de l'inclusion, 52,5 % avaient un score FLIPI²⁴ élevé (<3) et 82,5 % un stade III ou IV selon la classification d'Ann Arbor. Quatre-vingt-huit patients (40,6%) présentaient une maladie volumineuse, définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre. Au total, 80 patients (37%) avaient progressé dans les 24 premiers mois suivant l'initiation de leur première ligne de traitement (POD24).

Le nombre médian (min-max) de thérapies anticancéreuses antérieures était de 3 (2 - 11). Tous les patients ont reçu ≥ 2 lignes de traitement antérieures et 27,2 % ont reçu > 3 lignes de traitement antérieures. Au total, 40,3 % des patients étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement dans le groupe Obi et 32,4 % dans le groupe Zanu+Obi.

Tableau 2 : Traitements antérieurs (étude ROSEWOOD - Population ITT)

Caractéristiques	Obinutuzumab (N=72)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145)	Total (N=217)
Réfractaire au rituximab, n (%)			
Oui	36 (50,0)	78 (53,8)	114 (52,5)
Réfractaire au dernier traitement, n (%)			
Oui	29 (40,3)	47 (32,4)	76 (35,0)
Non	42 (58,3)	93 (64,1)	135 (62,2)
Inconnu	1 (1,4)	5 (3,4)	6 (2,8)
Chirurgie anticancéreuse, n (%)			
Oui	22 (30,6)	42 (29,0)	64 (29,5)
Non	50 (69,4)	103 (71,0)	153 (70,5)
Radiothérapie anticancéreuse, n (%)			
Oui	17 (23,6)	31 (21,4)	48 (22,1)
Non	55 (76,4)	114 (78,6)	169 (77,9)
Transplantation de cellules souches, n (%)			
Oui - Allogène	1 (1,4)	3 (2,1)	4 (1,8)
Oui - Autologue	12 (16,7)	29 (20,0)	41 (18,9)
Non	59 (81,9)	113 (77,9)	172 (79,3)
Traitement(s) systémique(s) antérieur(s), n (%)			
Anticorps anti-CD20	72 (100,0)	145 (100,0)	217 (100,0)
Cyclophosphamide	68 (94,4)	136 (93,8)	204 (94,0)
Anthracyclines ou anthra-cène-diones	58 (80,6)	119 (82,1)	177 (81,6)
Bendamustine	40 (55,6)	79 (54,5)	119 (54,8)
PI3Ki	14 (19,4)	27 (18,6)	41 (18,9)
Analogues de la purine	9 (12,5)	15 (10,3)	24 (11,1)
IMiDs	7 (9,7)	14 (9,7)	21 (9,7)

²⁴ Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Radio-immunothérapie	2 (2,8)	11 (7,6)	13 (6,0)
Bispécifiques	0 (0,0)	3 (2,1)	3 (1,4)
ADC	5 (6,9)	2 (1,4)	7 (3,2)
Inhibiteur d'EZH2 antérieur	1 (1,4)	2 (1,4)	3 (1,4)
SYKi	2 (2,8)	2 (1,4)	4 (1,8)
CAR-T	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vénétoclax	4 (5,6)	0 (0,0)	4 (1,8)

Résultats sur le critère de jugement principal

Analyse principale (*cut-off* du 8 octobre 2021)

Avec un suivi médian (min-max) de 12,45 mois (0,1 à 38,1 mois), le taux de réponse globale (meilleure réponse) évalué par le CRI a été de 68,3% (IC_{95%} : [60,0 ; 75,7]) dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et de 45,8% (IC_{95%} : [34,0 ; 58,0]) dans le groupe obinutuzumab, **soit une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de 22,0% (IC_{95%} : [8,3 ; 35,8], $p=0,0017$)**.

Tableau 3 : TRG selon le CRI (Population ITT, *Cut-off* 08/10/21)

Taux de réponse globale (TRG) évaluée par le CRI	Obinutuzumab (N=72)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145)
Taux de réponse globale, n (%)	33 (45,8)	99 (68,3)
IC95%	[34,0 ; 58,0]	[60,0 ; 75,7]
Différence, % [IC95%]	22,0 [8,3 ; 35,8]	
Valeur de p bilatérale	0,0017	
Meilleure réponse globale, n (%)		
Réponse complète	14 (19,4)	54 (37,2)
Réponse partielle	19 (26,4)	45 (31,0)
Maladie stable	14 (19,4)	25 (17,2)
Maladie non progressive	4 (5,6)	3 (2,1)
Maladie progressive	15 (20,8)	13 (9,0)
Abandon avant la première évaluation de la tumeur	6 (8,3)	4 (2,8)
Non évaluable	0	1 (0,7)

Analyse actualisée (*cut-off* du 25 juin 2022) – population ITT (résultats exploratoires)

Après un suivi médian (min-max) de 20,4 mois (0,1 – 46,2 mois), les résultats ont suggéré un maintien du taux de réponse globale évalué par le CRI. Le taux de réponse globale a été de 69,0% (100/145 patients) (IC_{95%} : [60,8 ; 76,4]) dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et de 45,8% (33/72 patients) (IC_{95%} : [34,0 ; 58,0]) dans le groupe obinutuzumab.

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

La survie sans progression– population ITT (résultats exploratoires)

Tableau 4 : Survie Sans Progression selon le CRI (Pop. ITT, Cut-offs 08/10/2021 & 25/06/2022)

Survie Sans Progression (SSP) évaluée par le CRI	Analyse principale (cut-off du 8 octobre 2021)		Analyse actualisée (cut-off du 25 juin 2022)	
	Obinutuzumab (N=72)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145)	Obinutuzumab (N=72)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145)
Evènements, n (%)	35 (48,6)	46 (37,1)	44 (61,1)	57 (39,3)
Progression	29 (40,3)	40 (27,6)	37 (51,4)	48 (33,1)
Décès	6 (8,3)	6 (4,1)	7 (9,7)	9 (6,2)
Données censurées, n (%)	37 (51,4)	99 (68,3)	28 (38,9)	88 (60,7)
En vie sans évaluation tumorale à la baseline ou post baseline	3 (4,2)	3 (2,1)	3 (4,2)	3 (2,1)
Administration d'un nouveau traitement anticancéreux avant progression ou le décès	3 (4,2)	13 (9,0)	3 (4,2)	17 (11,7)
Progression ou décès après avoir manqué ≥ 2 évaluations planifiées consécutives de la maladie	0	2 (1,4)	0	2 (1,4)
En vie sans progression documentée	21 (29,2)	78 (53,8)	10 (13,9)	61 (42,1)
Perdue de vue sans progression documentée ou décès	1 (1,4)	3 (2,1)	2 (2,8)	5 (3,4)
Passage du groupe Obi au groupe Zanu+obi	9 (12,5)	NA	10 (13,9)	NA

Lors de l'analyse principale (cut-off du 8 octobre 2021), dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab la médiane de survie sans progression, évaluée par un comité de revue indépendant, a été de 27,4 mois (IC_{95%}[16,1-NE]) avec une durée médiane de suivi de 11,4 mois. Dans le groupe obinutuzumab, la SSP médiane a été de 11,2 mois (IC_{95%}[6,5-15,7]) avec une durée médiane de suivi de 13,7 mois. A noter que 29 patients ont *switché* du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib + obinutuzumab.

Lors de l'analyse actualisée (cut-off du 25 juin 2022), dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab la médiane de survie sans progression, évaluée par un comité de revue indépendant, a été de 28,0 mois (IC_{95%}[16,1-NE]) avec une durée médiane de suivi de 19,4 mois. Dans le groupe obinutuzumab, la SSP médiane a été de 10,4 mois (IC_{95%}[6,5-13,8]) avec une durée médiane de suivi de 23,1 mois. A noter que 35 patients ont *switché* du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib + obinutuzumab.

Au-delà du caractère exploratoire de ces analyses, les résultats de la survie sans progression doivent être interprétés avec prudence, compte tenu du fait que, tel qu'il est défini²³, le critère de SSP a été estimé avec des censures informatives possiblement différentielles entre les bras de randomisation, ne pouvant exclure un biais dans l'estimation de l'effet du traitement sur ce critère de jugement.

La survie globale – population ITT (résultats exploratoires)

Lors de l'analyse principale (cut-off du 8 octobre 2021), après une durée médiane de suivi de 14,2 mois dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et de 16,7 mois dans le groupe obinutuzumab,

aucune médiane de la SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. A noter que 29 patients ont eu un *switch* du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib + obinutuzumab. Avant le changement de groupe, 28 patients avaient une maladie progressive et un patient avait une maladie stable.

Lors de l'analyse actualisée (*cut-off* du 25 juin 2022), dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab la médiane de la SG n'a été atteinte avec une durée médiane de suivi de 23,9 mois. Dans le groupe obinutuzumab, la médiane de la SG a été de 34,6 mois (IC_{95%}[29,3-NE]) avec une durée médiane de suivi de 23,1 mois. A noter que 35 patients ont eu un *switch* du groupe obinutuzumab vers le groupe zanubrutinib + obinutuzumab.

Analyse post-hoc selon l'approche "Growth Modulation Index" (GMI)

Le GMI est défini pour chaque patient par le rapport entre la SSP du traitement évalué et la SSP de la ligne précédente (SSP_n/SSP_{n-1}). Le GMI a été proposé pour les essais de phase II comme mesure de comparaison intra- individuelle, dans une population où il est possible d'observer les progressions avec les deux traitements, et quand la mesure de la progression a été effectuée de manière similaire entre les lignes. Le but de cette analyse *post-hoc* était d'évaluer l'efficacité de l'association Zanu + Obi dans la séquence de traitement reçue par les patients inclus dans l'étude ROSEWOOD.

Les courbes de Kaplan-Meier pour Zanu+Obi et Obi ont été utilisées pour estimer l'IMG (défini comme le rapport $(SSP_n)/(SSP_{n-1})$, où « n » indique la ligne de traitement du patient dans ROSEWOOD. Les patients n'ayant pas connu de progression ou de décès sur la dernière ligne au moment de la gel de la base ont été censurés, en supposant une censure non informative.

L'analyse KM du GMI (SSP_n/SSP_{n-1}) pour le groupe zanubrutinib + obinutuzumab a suggéré un GMI médian de 2,7 (IC_{95%} : [1,6 ; 4,9]). Au total, 63,3% des patients avaient un GMI $\geq 1,33$.

Compte tenu de la nature de cette analyse non prévue au protocole (analyse *post-hoc*), n'apportant pas d'élément de données comparatives entre les traitements évalués. Cette analyse ne sera pas retenue dans le présent avis.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude ROSEWOOD, 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 ROSEWOOD

Dans le groupe Zanu+obi, la durée médiane (min-max) du traitement a été de 12,16 mois (0,5 - 44,1 mois) pour zanubrutinib et de 10,61 mois (0,3 - 30,3 mois) pour obinutuzumab. Dans le groupe Obi, la durée médiane (min-max) du traitement a été de 6,47 mois (0,1-28,7 mois).

Un résumé des événements indésirables est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables (Population tolérance, Cut-off 25/06/22)

	Obinutuzumab (N=71)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 143)
Patients présentant au moins un événement indésirable (EI), n (%)	64 (90,1)	135 (94,4)
EI de grade ≥3	34 (47,9)	90 (62,9)
EI grave (EIG)	22 (31,0)	58 (40,6)
EI ayant entraîné le décès	7 (9,9)	12 (8,4)
EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement	8 (11,3)	23 (16,1)
Patients avec au moins 1 EI d'intérêt particulier, n (%)	46 (64,8)	116 (81,1)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 94,4 % dans le groupe Zanu+obi versus 90,1 % dans le groupe Obi : les principaux (>10%) événements indésirables sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Principaux (>10%) événements indésirables (Population tolérance, Cut-off 25/06/22)

EI	Obinutuzumab (N=71)	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 143)
Patients présentant au moins un événement indésirable (EI), n (%)	64 (90,1)	135 (94,4)
Thrombocytopénie	7 (9,9)	28 (19,6)
Diarrhée	12 (16,9)	26 (18,2)
Diminution du nombre de plaquettes	10 (14,1)	25 (17,5)
Diminution du nombre de neutrophiles	8 (11,3)	23 (16,1)
Fatigue	10 (14,1)	22 (15,4)
Constipation	6 (8,5)	19 (13,3)
Pyrexie	14 (19,7)	19 (13,3)
Neutropénie	12 (16,9)	19 (13,3)
Toux	9 (12,7)	18 (12,6)
Pneumonie	5 (7,0)	17 (11,9)
Asthénie	6 (8,5)	17 (11,9)
Anémie	7 (9,9)	16 (11,2)
Dyspnée	7 (9,9)	16 (11,2)
Mal de dos	4 (5,6)	15 (10,5)
Nausées	10 (14,1)	13 (9,1)
Douleur abdominale	8 (11,3)	11 (7,7)

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés par 116 patients (81,1%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab (dont 77 patients, 53,8%, de grade ≥3) et 46 patients (64,8%) du groupe obinutuzumab (dont 24 patients, 33,8%, de Grade ≥3). Les EI d'intérêt particulier ont été les suivants :

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 40 patients (28,0%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab et chez 9 patients (12,7%) du groupe obinutuzumab.

Des cas de fibrillation auriculaires ont été rapportés chez 4 patients (2,8%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab (dont 2 patients ont chacun présenté des événements de grade ≥ 3 et des événements graves) et chez 1 patient (1,4%) du groupe obinutuzumab (événement grave mais pas de Grade ≥ 3).

Des épisodes d'hypertension artérielle ont été rapportés chez 6 patients (4,2%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab (dont 2 événements de grade ≥ 3 , aucun événement grave) et 4 patients (5,6%) du groupe obinutuzumab (aucun événement grave).

Des tumeurs malignes primitives secondaires ont été rapportées chez 9 patients (6,3%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab et 3 patients (4,2%) du groupe obinutuzumab. L'événement le plus fréquemment rapporté était un carcinome basocellulaire (4 patients, 2,8%) dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et une maladie de Bowen (2 patients, 2,8%) dans le groupe obinutuzumab.

Des infections ont été rapportées chez 79 patients (55,2%) dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et 29 patients (40,8%) dans le groupe obinutuzumab.

Concernant les cytopénies :

- une anémie a été rapportée chez 16 patients (11,2%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab et chez 7 patients (9,9%) du groupe obinutuzumab,
- une thrombocytopénie a été rapportée chez 51 patients (35,7%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab et chez 17 patients (23,9%) du groupe obinutuzumab
- une neutropénie a été rapportée chez 43 patients (30,1%) du groupe zanubrutinib + obinutuzumab et chez 20 patients (28,2%) du groupe obinutuzumab.

Les EI d'intérêt particulier de grade ≥ 3 rapportés chez plus de 5% des patients du groupe zanubrutinib + obinutuzumab étaient une diminution du nombre de neutrophiles (19 patients, 13,3%), une neutropénie (16 patients, 11,2%), une pneumonie (14 patients, 9,8%), une thrombocytopénie (13 patients, 9,1%), une diminution du nombre de plaquettes (10 patients, 7,0%) et la COVID-19 (8 patients, 5,6%). Dans le groupe obinutuzumab, il s'agissait d'une neutropénie (10 patients, 14,1%), une diminution du nombre de neutrophiles (6 patients, 8,5%) et une anémie (4 patients, 5,6%).

Les décès

Les causes de décès étaient la progression de la maladie (8,4%, 12 patients dans le groupe Zanu+ obi et 9,9%, 7 patients, dans le groupe Obi), la survenue d'un EI (8,4%, 12 patients dans le groupe Zanu+ obi et 16,9%, 12 patients dans le groupe Obi), une cause inconnue (1,4%, 1 patient dans le groupe Obi) ou une autre cause (3,5%, 5 patients, dans le groupe Zanu+ obi et 2,8%, 2 patients dans le groupe Obi).

Aucun décès consécutif à un EI n'a été jugé comme lié au traitement dans le groupe Zanu+ obi. Dans le groupe obinutuzumab, 1 patient a présenté une réaction anaphylactique fatale jugée liée à l'Obi.

3.3.2 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)

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MAHOGANY / BGB-3111-308 A Phase 3 Randomized, Open-Label Multicenter Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Plus Anti-CD20 Antibodies Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma	Phase III, PAES NCT05100862 ²⁵ Etude internationale pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association zanubrutinib + obinutuzumab chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) en rechute /réfractaire comparant zanubrutinib + obinutuzumab et légalidomide + rituximab. Et de l'association zanubrutinib + rituximab chez les patients atteints de lymphome de la zone marginale (LZM) en rechute /réfractaire Critères de jugement : SSP, SG.	Rapport final : Août 2028

→ 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), et les hémopathies malignes à cellules B.

4. Discussion

→ Validité interne

La nouvelle demande d'inscription par le laboratoire de la spécialité BRUKINSA (zanubrutinib), en association avec l'obinutuzumab, repose sur les résultats de l'analyse principale (cut-off du 8 octobre 2021) d'une **étude de phase II (étude ROSEWOOD)** comparative versus obinutuzumab en monothérapie, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du zanubrutinib associé à l'obinutuzumab chez les patients atteints d'un LF en rechute ou réfractaire (n=217 patients) mettant en évidence un taux de réponse globale (meilleure réponse) évalué par le CRI de 68,3% (IC_{95%} : [60,0 ; 75,7]) dans le groupe zanubrutinib + obinutuzumab et de 45,8% (IC_{95%} : [34,0 ; 58,0]) dans le groupe obinutuzumab, **soit une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de 22,0% (IC_{95%} : [8,3 ; 35,8], p=0,0017), après un suivi médian (min-max) de 12,45 mois (0,1 à 38,1 mois).**

En l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, les critères autres de jugement sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion sur l'efficacité clinique du traitement ne peut en être tirée.

Après un suivi médian de 20,4 mois, les résultats d'une analyse actualisée (analyse exploratoire) ont suggéré un maintien de données d'efficacité.

²⁵ Clinica trial. A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma (MAHOGANY). Disponible sur : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05100862?term=MAHOGANY&draw=2&rank=1>

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude ROSEWOOD a été réalisée en ouvert ce qui peut induire un biais de performance en particulier pour la mesure des critères subjectifs. A noter toutefois que le critère de survie sans progression a été évalué par un CRI ;
- le critère de jugement principal (taux de réponse globale) peu cliniquement pertinent mais cohérent avec ce type d'étude précoce (étude de phase II) ;
- le groupe contrôle (obinutuzumab en monothérapie) est jugé de pertinence discutable du fait :
 - de la non-inclusion de comparateurs cliniquement pertinents, pourtant disponibles à la date de réalisation de l'étude notamment (obinutuzumab associé à la bendamustine (en induction ou autres immuno-chimiothérapies) ;
 - de l'absence d'AMM européenne d'obinutuzumab en monothérapie dans la population de l'étude (patients ayant un LF réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs) et que l'obinutuzumab en monothérapie ne figure pas dans les options thérapeutique dans les recommandations européennes (ESMO 2021³) ;
 - du faible niveau de preuve de ce comparateur dans les recommandations américaines :
 - dans la recommandation de la NCCN 2024⁸, l'utilisation de l'obinutuzumab en monothérapie, hors contexte de traitement d'entretien, est portée par une extrapolation des données de l'étude évaluant l'association bendamustine + obinutuzumab en induction, suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab ;
 - absence d'étude documentant l'efficacité et la tolérance d'obinutuzumab en monothérapie dans cette indication de lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements systémique ;
- absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires, notamment de survie globale, de survie sans progression et de la qualité de vie ;
- de plus, au-delà du caractère exploratoire, les résultats de la survie sans progression doivent être interprétés avec prudence, du fait d'une estimation²³ du critère de SSP avec des censures informatives possiblement différentielles entre les bras de randomisation, ne pouvant exclure donc un biais dans l'estimation de l'effet du traitement sur ce critère de jugement ;
- l'analyse principale a été faite après un suivi médian de 12 mois (3 mois après randomisation du dernier patient) ce qui sur une maladie indolente semble court. A noter qu'une analyse actualisée après 20 mois de suivi médian a été réalisée après la demande de la FDA ;
- absence de donnée comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents ;
- le profil de tolérance de zanubrutinib + obinutuzumab est marqué par un surcroît d'événements indésirables de grade 3 (62,9% versus 47,9%) et d'EIG (40,6% versus 31,0%) ;

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

➔ Validité externe

La transposabilité de la population incluse dans l'étude à l'indication concernée est discutable compte tenu du fait que :

- l'inclusion d'une population hétérogène en termes d'histoire de la maladie, le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion est de 86 mois (5-359 mois) ;
- les patients de haut risque sont peu représentés du fait d'un groupe contrôle jugé suboptimal au regard des alternatives disponibles en 3^{ème} ligne et plus ;
- il est à noter que seuls 9% ont reçu des IMiDs qui sont pourtant recommandés en 2^{ème} ligne en France dans cette situation.

Il est à noter qu'une étude de phase III (étude MAHOGANY)²⁵ est en cours dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association zanubrutinib + obinutuzumab à l'association lénalidomide + rituximab chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) en rechute/réfractaire. Cette étude inclura des patients ayant eu au moins une ligne de traitement systémique comprenant un agent anti-CD20.

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 :

- du faible niveau de preuve de l'étude pivotale : étude de phase II dans laquelle
 - le critère de jugement principal (TRG) est jugé peu pertinent ;
 - la durée de suivi est faible au regard du caractère indolent de l'indication concernée ;
- de l'absence de conclusion formelle sur les critères de survie sans progression, de survie globale et de la qualité de vie ;
- du choix du groupe contrôle jugé suboptimal et de l'absence de comparaison (directe et indirecte) aux autres traitements actuellement disponibles alors que celle-ci était réalisable ;
- d'une transposabilité à la population de patients à traiter en France non assurée au regard des caractéristiques patients de l'étude ROSEWOOD ;
- du profil de tolérance marqué par un surcroît d'événements indésirables (EI) de grade 3 (62,9% versus 47,9%) et d'EIG (40,6% versus 31,0%) ;

BRUKINSA (zanubrutinib) en association à l'obinutuzumab n'est pas une option de traitement dans la prise en charge du lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi, compte-tenu :
 - d'une qualité de la démonstration dégradée notamment liée à un bras contrôle jugé suboptimal, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient ayant lymphome folliculaire (FL) réfractaire ou en rechute en 3^{ème} ligne et plus,
 - du profil de tolérance est marqué par un surcroît d'événements indésirables de grade 3 (62,9% versus 47,9%) et d'EIG (40,6% versus 31,0%).
- En l'état actuel du dossier, BRUKINSA (zanubrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements systémique, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Sans objet.