

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

pirtobrutinib

JAYPIRCA 100 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025

- Lymphome à cellules du manteau
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Place dans la stratégie thérapeutique	JAYPIRCA (pirtobrutinib) constitue une alternative thérapeutique en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes en rechute ou réfractaires qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Cependant, aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance n'est disponible dans cette situation. Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles et de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), JAYPIRCA (pirtobrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients en rechute et réfractaires qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton et éligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).
Service médical rendu (SMR)	– FAIBLE uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). – INSUFFISANT dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Pas de progrès en l'état actuel des données.

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve apporté par l'étude BRUIN-18001 de phase I/II, non comparative et à effectif limité, dont les résultats suggèrent un signal d'efficacité du pirtobrutinib sans permettre de conclure à un bénéfice clinique démontré par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un iBTK, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) ;
- de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes, ne permettant pas de démontrer l'efficacité relative par rapport à celle des alternatives thérapeutiques ou à l'effet placebo ;
- d'un développement concomitant avec TECARTUS (brexucabtagene autoleucl), avec lequel il n'était pas attendu de comparaison directe à la date de la présente évaluation, mais pour lequel on peut regretter l'absence de comparaison indirecte réalisée par le laboratoire ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- du profil de tolérance de JAYPIRCA (pirtobrutinib) marqué par des EI graves chez 38,6 % des patients ;
- d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires après un traitement par iBTK, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) ;
- et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III comparant pirtobrutinib versus iBTK covalent chez des patients atteints de LCM, prétraités et naïfs d'iBTK,

la Commission considère que JAYPIRCA (pirtobrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique des patients en rechute ou réfractaires précédemment traités par iBTK et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl).

Population cible	La population cible est estimée à 233 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM. La Commission réévaluera JAYPIRCA (pirtobrutinib) sur la base des données demandées dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude BRUIN-18001	11
3.2.2 Etude BRUIN-18001 vs ConcertAI : analyse comparative versus un bras contrôle externe	15
3.2.3 Etude BRUIN vs ZUMA 2	18
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Synthèse des données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

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 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Jaypirca en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	pirtobrutinib (L01EL05) JAYPIRCA 100 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 60 comprimé(s) (CIP : 34009 302 764 5 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Lilly France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 30/10/2023 dans le lymphome à cellules du manteau (LCM) Extension d'indication (procédure centralisée) : 28/03/2025 dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) AMM conditionnelle liée à l'indication initiale dans le LCM. Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du pirtobrutinib dans le traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM), le rapport d'étude clinique de l'étude de phase 3 LOXO-BTK-20019 (BRUIN LCM-321) comparant le pirtobrutinib à l'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) choisi par l'investigateur chez des patients atteints d'un LCM précédemment traité, naïfs d'inhibiteur de BTK doit être soumis d'ici le 31 décembre 2026. L'AMM est associée à un PGR.
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) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Médicament orphelin : JAYPIRCA a reçu la désignation de « médicament orphelin » le 21/06/2021. La désignation orpheline n'a pas été renouvelée en date de septembre 2023.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de pirtobrutinib est de 200 mg une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	JAYPIRCA (pirtobrutinib) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) non covalent.
Mécanisme d'action	JAYPIRCA (pirtobrutinib) présente un nouveau mécanisme d'action par rapport aux autres iBTK déjà disponibles.

	Le pirtobrutinib est un inhibiteur non covalent réversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Le pirtobrutinib se lie à la BTK de type sauvage ainsi qu'à la BTK porteuse de mutations C481, ce qui entraîne une inhibition de l'activité kinase de la BTK.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis, JAYPIRCA (pirtobrutinib) a reçu une AMM délivrée par la FDA le 01/12/2023 dans l'indication suivante : « JAYPIRCA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique dont un iBTK. » – En Europe, JAYPIRCA (pirtobrutinib) est pris en charge en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie dans l'indication de l'AMM.
Autres indications de l'AMM	JAYPIRCA (pirtobrutinib) est également indiqué dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce post-AMM par le Collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 24/07/2025 dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute et réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la BTK et par vénétoclax (double-réfractaires) » (périmètre restreint de l'AMM)¹. La CT a évalué JAYPIRCA (pirtobrutinib) dans la LLC et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux comparateurs bendamustine + rituximab et idélalisib + rituximab uniquement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute et réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la BTK et par vénétoclax (double réfractaires) » (Avis du 10/09/2025²).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 22 octobre 2025. • Date d'adoption : 5 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'association ELLyE) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome non-Hodgkinien (LNH) qui résulte de la transformation maligne de lymphocytes de la partie externe du follicule dans les organes lymphoïdes secondaires (zone du manteau du ganglion lymphatique).

¹ HAS. Décision n° 2025.0199/DC/SEM du 24 juillet 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité JAYPIRCA (pirtobrutinib). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-08/jaypirca_decision_et_avisct_ap490.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 10 septembre 2025 de la spécialité JAYPIRCA (pirtobrutinib). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21383_JAYPIRCA_PIC_EI_AvisDef_CT21383.pdf

Diagnostic

Le diagnostic du LCM est évoqué par la mise en évidence de cellules tumorales sur la biopsie ganglionnaire. Il est confirmé par immunophénotypage (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) et mise en évidence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14 avec surexpression de la cycline D1³.

Classification et pronostic

Les LCM sont classés en trois sous-groupes principaux selon la mise à jour 2022 de la classification OMS (5e édition)⁴ qui se distinguent en matière de présentation clinique et de caractéristiques moléculaires :

- LCM nodal : il s'agit d'une variante courante avec une évolution agressive de la maladie. Ces patients présentent un réarrangement du gène IGHV non muté, une surexpression de SOX-11, un degré plus élevé d'instabilité génomique (les mutations ATM, CDKN2A, modificatrices de la chromatine sont fréquentes), et d'autres mutations oncogènes et modifications épigénétiques.
- LCM leucémique non nodal : ce sous-groupe est observé chez 10 à 20 % des patients atteints de LCM et se présente généralement avec une lymphocytose et une splénomégalie. Dans la plupart des cas, il est associé à une évolution indolente de la maladie et un meilleur pronostic.
- LCM in situ : il s'agit d'une forme rare de découverte fortuite dont la colonisation des zones du manteau des follicules lymphoïdes se fait par des cellules B porteuses d'une fusion IG::CCND1 entraînant une surexpression de la cycline D1.

La majorité des patients atteints d'un LCM sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé (stade III-IV) de la classification de Ann Arbor, généralement avec un envahissement extra ganglionnaire (sang, moelle osseuse et rate) et une atteinte digestive dans 15 à 30 % des cas. Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents. La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie au diagnostic de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients.

Il existe plusieurs facteurs pronostiques du LCM dont la classification pronostique MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) qui prend en compte 4 critères (âge, taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), indice de performance (statut ECOG) et nombre de leucocytes), et permet de classer les patients naïfs de traitement au diagnostic en 3 niveaux de risque (faible/intermédiaire/élevé) corrélés à la survie. Un indice de prolifération de cellules tumorales Ki-67 élevé (généralement > 30 %) est également un facteur de mauvais pronostic.

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

En général, les patients atteints d'un LCM présentent de multiples atteintes ganglionnaires. Un ou plusieurs organes (en particulier le tube digestif) et la moelle osseuse peuvent être touchés. Une fièvre et une altération de l'état général (fatigue, perte de l'appétit, perte de poids) peuvent également se présenter⁵.

³ Orphanet. Le lymphome à cellules du manteau. Mars 2010. Disponible sur : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/52416>

⁴ Rita Alaggio, Catalina Amador, Ioannis Anagnostopoulos, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: Leukemia. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.

⁵ Ellye. Enquête internationale auprès des patients sur les lymphomes et les LL. Disponible sur : <https://www.ellye.fr/enquete-de-la-lymphoma-coalition>

Selon les associations de patients, ces symptômes affectent de manière importante la qualité de vie des patients qui vivent pour la plupart dans l'angoisse permanente de la récurrence, en particulier ceux dont le lymphome a déjà rechuté. Ces patients souffrent notamment d'une fatigue intense et durable, aggravée par les traitements à base de chimiothérapie. La maladie impacte tous les aspects de leur vie quotidienne, leur capacité à travailler et leur vie sociale, affective et sexuelle, avec un fort sentiment d'isolement qui peut conduire à des formes de dépression.

Épidémiologie

Le LCM représente 5 à 7 % des LNH⁶ avec une prévalence en Europe estimée à 3,5 cas pour 100 000 personnes et une incidence en France estimée en 2018 à environ 900 nouveaux cas par an⁷. Le LCM est dû dans 95 % des cas à une translocation chromosomique t(11;14) (q13;q32) qui juxtapose le proto-oncogène CCND1 au gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines, entraînant une expression anormalement élevée d'un régulateur du cycle cellulaire, la cycline D1, dans le noyau des cellules lymphomateuses. L'âge médian au diagnostic des patients ayant un LCM serait de 70 ans chez les hommes et de 73 ans chez les femmes avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1).

2.2 Prise en charge actuelle

L'attitude thérapeutique dépend principalement du stade de la maladie, de la masse tumorale, de la classification pronostique et de l'âge des patients. Comme pour les lymphomes de bas grade, certains patients avec une maladie asymptomatique, non volumineuse, un faible taux de Ki-67% et une cytomorphologie non agressive n'ont pas besoin d'un traitement systémique immédiat et peuvent justifier d'une simple surveillance (environ 5% des patients). Selon les recommandations de prise en charge^{8,9,10} :

→ En 1ère ligne

- le traitement des patients jeunes (≤ 65 ans) et en bon état général repose sur des thérapies d'induction, incluant essentiellement des protocoles associant l'aracytine à forte dose et rituximab au R-CHOP voire maxi-CHOP, suivis d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'un entretien par rituximab.
- le traitement des patients âgés (> 65 ans) ou non éligibles à la greffe repose sur une thérapie d'induction moins agressive (généralement R-CHOP, R-BAC ou R-Bendamustine, RiBVD, R-DHA...) suivie d'un entretien par rituximab ou R-Bendamustine.
- pour les patients éligibles, ces thérapies peuvent être associées à l'ibrutinib (IMBRUVICA), un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou encore au lénalidomide (REVLIMID), un immunomodulateur.

⁶ Dreyling M. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 28(suppl_4): iv62–iv71.

⁷ Le Guyader-Peyrou S 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. SaintMaurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

⁸ Eyre, T A et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology, S0923-7534(25)00911-1. 1 Aug. 2025, doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014

⁹ NCCN guidelines; B-Cell Lymphomas. Version 2.2025 – February 10, 2025

¹⁰ Société Française d'Hématologie. Référentiel. 2009. Disponible sur : https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/referentiel_complet_version_finale_sfh200820091_0.pdf

A noter que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM et est recommandé en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone (VR-CAP) chez les patients non précédemment traités et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

➔ En 2ème ligne

Chez les malades nécessitant un traitement de 2ème ligne, le choix de celui-ci dépend de la nature du traitement antérieur. Il n'y a pas de standard de traitement, et les traitements de 2ème ligne peuvent être, selon l'état général du patient :

- Un iBTK covalent en monothérapie, ou en association avec le vénétoclax
- Une immunochimiothérapie
- Un traitement par lénalidomide
- Un traitement par temsirolimus
- Un traitement par CAR-T cells

Les recommandations ESMO 2025⁸ proposent les alternatives suivantes en 2ème ligne :

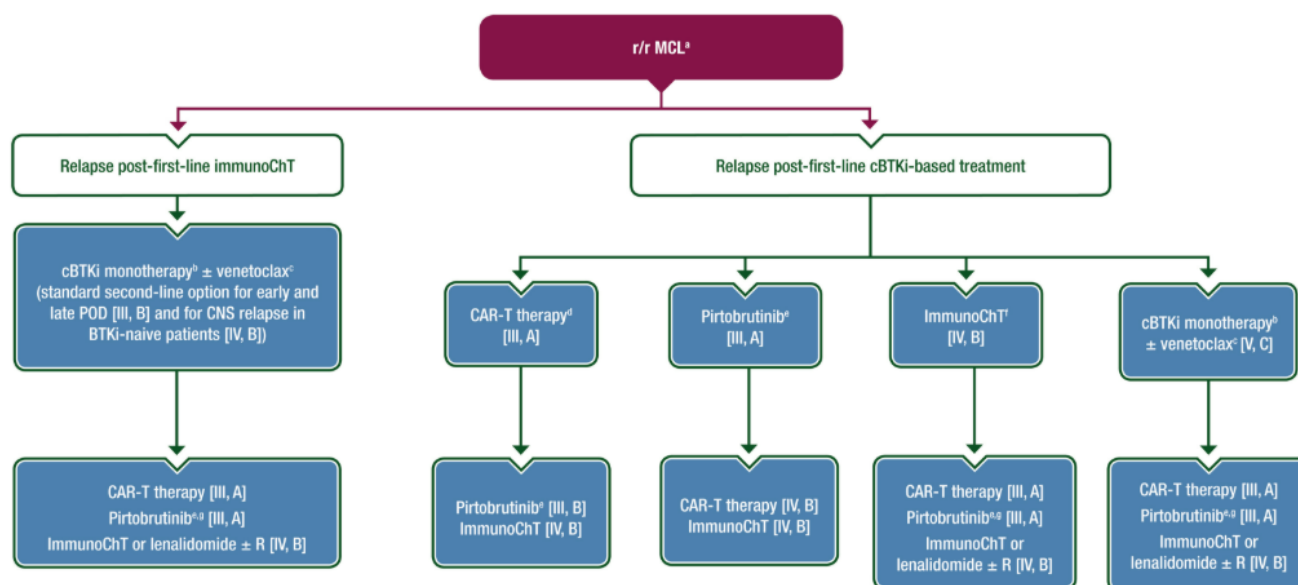


Figure 1 : Recommandations ESMO 2025 – Lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de JAYPIRCA (pirtobrutinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK).

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
TECARTUS (bex- ucabtagene au- toleucel) Gilead Sciences	TECARTUS est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un iBTK.	06/11/2024 (réévaluation)	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge actuelle du lymphome à cellules du manteau (LCM) réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un iBTK.
REVLIMID (lénali- domide) Celgene	Traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.	08/03/2017 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
TORISEL (temsiro- limus) Pfizer	Traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire.	27/01/2010 (extension d'indication)	Important	ASMR IV dans la prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.
IMBRUVICA (ibruti- nib) Janssen-Cilag	IMBRUVICA, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire	17/05/2017 (réévaluation)	Important	ASMR III par rapport au temsirolimus dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
CALQUENCE (acalabrutinib) AstraZeneca	CALQUENCE, en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire non préalablement traité par un inhibiteur de BTK.	A ce stade non évalué par la Commission dans cette indication dans le cadre d'une demande de remboursement.		

A noter que TECARTUS a connu un développement concomitant avec JAYPIRCA (pirtobrutinib). Par conséquent, il n'est pas attendu de comparaison directe avec cette spécialité.

Le vénétoclax est parfois utilisé hors-AMM, néanmoins les données disponibles sont limitées et son utilisation en pratique en France est dépendante des centres.

Les recommandations mentionnent un autre iBTK (zanubrutinib) dans la stratégie thérapeutique mais il ne dispose pas d'une AMM dans le LCM en France.

➔ Traitements non-médicamenteux

Dans le cadre des rechutes de LCM ou chez les patients réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être curative et peut permettre des rémissions à long terme, uniquement pour les patients éligibles (âge, comorbidités, ...).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Les alternatives thérapeutiques listées ci-dessus peuvent être proposées chez les patients en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de traitements qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de JAYPIRCA (pirtobrutinib) repose sur une étude clinique non comparative réalisée chez des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM), ainsi que des données de comparaison indirecte :

- une étude multi-cohortes de phase I/II (étude BRUIN-18001, 2018-003340-24), non comparative, ayant pour objectifs principaux d'évaluer la dose maximale tolérée (phase 1) et l'activité antitumorale du pirtobrutinib fondée sur le taux de réponse objective (phase 2), chez des patients atteints d'hémopathies malignes, et dont les cohortes 1 et 7 incluaient des patients atteints de LCM et précédemment traités par iBTK ;
- une analyse comparative versus un bras de contrôle externe, entre les données des patients atteints de LCM de l'étude BRUIN-18001 et les données individuelles issues de la cohorte de patients suivis dans des cabinets médicaux aux Etats-Unis (ConcertAI), dont l'objectif principal était de réaliser des analyses comparatives exploratoires visant à évaluer l'effet du pirtobrutinib par rapport au traitement standard, notamment en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) ;
- d'une analyse de comparaison indirecte par appariement (MAIC), réalisée entre les données individuelles des patients de l'essai monobras ZUMA-2 (NCT02601313) et les données agrégées de l'étude BRUIN-18001. L'objectif était d'estimer les effets relatifs du brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) et du pirtobrutinib chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire post iBTK¹¹.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC), entre les données de l'étude BRUIN-18001 et les données agrégées issues de la cohorte rétrospective SCHOLAR-2¹². La qualité de ces données est limitée par des biais de sélection, mesure et attrition possible, et par l'absence de prise en compte de facteurs pronostiques importants déséquilibrés entre les deux groupes (histologie et score pronostique). Par ailleurs, l'absence de rapport d'étude ne permet pas de réaliser une évaluation précise de ces données, qui ne seront pas présentées.

¹¹ Salles G, Chen JMH, Zhang I, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Brexucabtagene Autoleucel (ZUMA-2) and Pirtobrutinib (BRUIN) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with a Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor/ Adv Ther 2024. <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02822-z>

¹² Hess G, Dreyling M, Oberic L, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. Br J Haematol. 2022a. <https://doi.org/10.1111/bjh.18519>

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude BRUIN-18001

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, multi-cohortes, multicentrique, dont les objectifs étaient d'évaluer la dose maximale tolérée, la dose recommandée pour la phase II, et l'activité antitumorale de JAYPIRCA (pirtobrutinib) administré par voie orale chez des patients atteints d'hémopathies malignes. L'étude prévoyait l'inclusion de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC/LLPC), de maladie de Waldenström (MW), de lymphome de la zone marginale (LZM), de lymphome à cellules du manteau (LCM), ou de d'autres lymphomes non hodgkiniens, répartis en 7 cohortes. Les patients atteints de LCM ont été inclus dans les cohortes 1 et 7.

L'étude a débuté le 15/03/2019 (1er patient inclus). La première analyse intermédiaire a eu lieu au cut-off du 31/01/2022. La seconde analyse intermédiaire a eu lieu au cut-off du 08/02/2023. Le laboratoire a également présenté des résultats correspondant aux données au cut-off du 05/05/2023, analyse non prévue au protocole. Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux données de la seconde analyse intermédiaire du 08/02/2023.

Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse des données d'efficacité par cohorte et non par type de cancer, et une analyse des données de tolérance chez l'ensemble des patients traités par pirtobrutinib en monothérapie ou en association.

L'efficacité du pirtobrutinib a été évaluée chez les malades avec LCM exposés antérieurement aux iBTK et ayant reçu au moins une dose de pirtobrutinib.

Traitements reçus

Un total de 152 patients atteints de LCM et ayant eu un traitement antérieur par iBTK ont reçu JAYPIRCA (pirtobrutinib) administré per os, de façon quotidienne par cycles de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité.

Parmi ces 152 patients, 141 (92,8 %) ont reçu au moins une dose de pirtobrutinib à 200 mg, correspondant à la posologie de l'AMM.

La durée de traitement était en médiane de 5,31 mois dans la cohorte 1 et de 3,53 mois dans la cohorte 7.

Population de l'étude

Seuls les résultats des cohortes incluant des patients ayant un LCM pré traités par iBTK (indication correspondant au périmètre de l'évaluation) seront présentés dans le présent avis. Deux cohortes incluaient des patients atteints de LCM :

- La cohorte 1 incluait **124 patients avec un LCM non-blastoïde** avec mise en évidence de la surexpression de la cycline D1 et/ou de la translocation t (11 ;14) et **précédemment traités par au moins un iBTK**.
- La cohorte 7 incluait 47 patients atteints de LLC/LLPC ou LNH non spécifiés dans les cohortes 1 à 6, dont **28 patients avec un LCM blastoïde pré traités par iBTK**.

➔ Caractéristiques démographiques

Tableau 2 : Etude BRUIN-18001 – Caractéristiques démographiques – Patients LCM prétraités par iBTK – cut-off du 08/02/2023

	Cohorte 1 Patients LCM non blastoïde pré traités par iBTK N = 124	Cohorte 7 Patients LCM blastoïde pré traités par iBTK N = 28
Age, années		
Moyenne (ET)	69,4 (8,5)	69,8 (9,6)
Médiane	70,0	73,5
[Q1-Q3]	[64,0 – 75,0]	[61,5 – 77,0]
Classes d'âge, n (%)		
< 65	33 (26,6)	10 (35,7)
≥ 65	91 (73,4)	18 (64,3)
Sexe, n (%)		
Homme	98 (79,0)	22 (78,6)
Femme	26 (21,0)	6 (21,4)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasiens	100 (80,6)	20 (71,4)
Asiatiques	16 (12,9)	4 (14,3)
Africains ou Afro-Américains	1 (0,8)	2 (7,1)
Autres	7 (5,6)	2 (7,1)

➔ Caractéristiques de la maladie

Au cut-off du 08 février 2023, les caractéristiques de la maladie étaient les suivantes, dans les cohortes 1 et 7 respectivement :

- La maladie avait été diagnostiquée depuis environ 77 mois en moyenne dans les deux cohortes.
- La majorité des patients présentaient un statut ECOG 0 (60,5 % et 64,3 %) ou 1 (37,1 % et 35,7%).
- Environ un quart des patients présentaient un score s-MIPI associé à un risque élevé (29,0 % et 25,0 %), et plus de la moitié des patients un score s-MIPI associé à un risque intermédiaire (50,8 % et 57,1 %).
- La majorité des patients présentaient un stade d'Ann Harbor de niveau IV (76,6 % et 85,7 %).
- Une atteinte de la moelle osseuse était présente chez 52,4 % et 57,1 % des patients respectivement, une atteinte extra-ganglionnaire chez 38,7 % et 32,1 %, et une masse tumorale ≥ 5 cm chez 26,6 % et 10,7 %.
- Un variant plus agressif dit « blastoïde/pléiomorphe » était présent chez 13,7 % et 53,6 % des patients respectivement.
- La proportion de patients ayant une mutation du gène TP53 n'était rapportée dans aucune des deux cohortes, alors même qu'il s'agit d'un facteur pronostique important de l'évolution de la maladie.

→ Traitements antérieurs

Au cut-off du 08 février 2023, dans les cohortes 1 et 7 respectivement :

- Les patients avaient reçu en médiane et en moyenne environ 3 lignes de traitement antérieures avant de recevoir le pirtobrutinib.
- Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur dont un iBTK.
- La majorité des patients avait reçu une chimiothérapie (90,3 % et 89,3 %) et un anticorps anti-CD20 (96,0 % et 100 %), une partie des patients avait reçu un anti-BCL2 (13,7 % et 25 %) et une greffe de cellules souches (21,0 % et 25,0 %). Peu de patients avaient reçu un traitement par CAR-T (8,9 % et 7,1 %).
- La raison principale d'arrêt de l'iBTK le plus récent était la progression de la maladie (81,5 % et 89,3 %).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était :

- Pour la phase I, de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée pour la phase II.
- Pour la phase II, de déterminer l'activité antitumorale du pirtobrutinib en monothérapie, pour chacune des cohortes, sur la base du **taux de réponse objective (ORR) examiné par un comité de revue indépendant (CRI)**. L'ORR était défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), avec une évaluation toutes les 8 semaines sur la première année, toutes les 12 semaines durant la 2ème année, puis tous les 6 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Taux de Réponse Objective (ORR), déterminé par l'investigateur ;
- Meilleure réponse globale (BOR) définie pour chaque patient comme la meilleure réponse observée entre la date de la première dose de pirtobrutinib et la date de progression documentée de la maladie (PD), déterminée par un CRI et par l'investigateur ;
- Durée de la réponse (DOR) déterminée par un CRI et par l'investigateur ;
- Délai avant toute réponse (TTR) déterminée par un CRI et par l'investigateur ;
- Délai avant la meilleure réponse (TTBR) déterminé par un CRI et par l'investigateur ;
- Survie sans progression (PFS) déterminée par un CRI et par l'investigateur ;
- Survie Globale (OS).

Résultats sur le critère de jugement principal

Au cut-off du 31 janvier 2022, le taux de réponse objective évalué par le CRI était de 57,8 % (IC95% [46,9 ; 68,1] chez les 90 premiers patients atteints de LCM.

Au 08 février 2023, 152 patients atteints d'un LCM et précédemment traités par un iBTK avaient été inclus dans l'étude BRUIN-18001, dont 124 patients dans la cohorte 1 (durée médiane de suivi de 17,41 mois) et 28 patients dans la cohorte 7 (durée médiane de suivi de 14,85 mois).

Le taux de réponse objective n'avait pas été évalué par le CRI au cut-off du 08 février 2023 (données non disponibles). Le rapport d'étude présente uniquement le taux de réponse objective évalué par l'investigateur, correspondant d'après le protocole à un critère de jugement secondaire. Chez les patients atteints de LCM ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure dont un iBTK, et **selon**

l'investigateur : le taux de réponse objective (RC ou RP) a été de 49,2 % (IC95% [40,11 ; 58,32]) dans la cohorte 1 et 53,6 % (IC95% [33,87 ; 72,49]) dans la cohorte 7.

Tableau 3 : Etude BRUIN-18001 – Taux de réponse objective, réponse complète et réponse partielle selon l'investigateur – Patients LCM prétraités par iBTK – cut-off du 08/02/2023

Critère de jugement	Cohorte 1 Patients LCM non blastoïde pré traités par iBTK N = 124	Cohorte 7 Patients LCM blastoïde pré traités par iBTK N = 28
Taux de réponse objectif (ORR)		
n (%)	61 (49,2)	15 (53,6)
IC 95%	40,11 ; 58,32	33,87 ; 72,49
Taux de réponse complète		
n (%)	32 (25,8)	5 (17,9)
Taux de réponse partielle		
n (%)	29 (23,4)	10 (35,7)

Dans les cohortes 1 et 7 respectivement :

- Une réponse complète a été observée chez 25,8 % et 17,9 % des patients.
- Une réponse partielle a été observée chez 23,4 % et 35,7 % des patients.
- Une maladie stable a été observée chez 17,7 % et 10,7 % des patients.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Les résultats sur les critères de jugements secondaires sont présentés ci-dessous :

Tableau 4 : Etude BRUIN-18001 – Résultats sur les critères de jugements secondaires – Patients LCM prétraités par iBTK – cut-off du 08/02/2023

Critère de jugement	Cohorte 1 Patients LCM non blastoïde pré traités par iBTK N = 124	Cohorte 7 Patients LCM blastoïde pré traités par iBTK N = 28
Meilleure réponse globale (n, %)		
Réponse complète	32 (25,8)	5 (17,9)
Réponse partielle	29 (23,4)	10 (35,7)
Maladie stable	22 (17,7)	3 (10,7)
Progression de la maladie	32 (25,8)	8 (28,6)
Non évaluable	9 (7,3)	2 (7,1)
Durée de la réponse selon l'investigateur (en mois)		
Médiane	17,94	4,63
IC 95%	6,47 ; 31,38	1,45 ; NE
Min - Max	0,03+ - 42,58+	1,28 - 31,31+
Délai avant toute réponse selon l'investigateur (en mois)		
Médiane	1,87	1,84

IC 95 %	1,84 ; 1,91	1,77 ; 1,87
Min - Max	0,4 – 6,0	1,6 – 5,4
Délai avant meilleure réponse selon l'investigateur (en mois)		
Médiane	1,87	1,84
Q1, Q3	1,84 ; 3,71	1,77 ; 1,94
Min - Max	0,4 – 38,4	1,6 – 5,4
Survie sans progression selon l'investigateur (en mois)		
Médiane	5,52	3,68
IC 95%	3,81 ; 7,36	1,87 ; 7,29
Min - Max	0,03+ - 44,29+	0,03+ - 33,08+
Survie globale (en mois)		
Médiane	23,46	NE
IC 95%	16,33 ; NE	9,86 ; NE
Min - Max	0,46 – 46,69+	1,51+ - 34,69+

Analyse actualisée

Le laboratoire a également fourni les données d'une analyse actualisée réalisée au cut-off du 05 mai 2023. Comme ce rapport ne présente pas les mêmes populations d'analyse, et inclut des patients non précédemment traités par iBTK, ces données ne seront détaillées que dans la partie 3.3 Profil de tolérance.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude BRUIN-18001 à l'aide de 5 questionnaires : EORTC QLQ-C30 (The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30), EORTC IL63 (supplementary 'cancer-related symptom' assessments for NHL), NRS (Worst Pain numeric rating scale), PGI-S (Patient's Global Impression of Severity) et PGI-C (Patient's Global Impression of Change). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude BRUIN-18001 vs ConcertAI : analyse comparative versus un bras contrôle externe

Objectif et schéma de l'analyse

Il s'agit d'une analyse de comparaison indirecte entre les données de l'étude BRUIN-18001 et un bras de contrôle externe. L'objectif était de constituer une cohorte de comparaison en vie réelle pour les patients atteints de LCM inclus dans l'étude BRUIN-18001 afin de réaliser des analyses comparatives exploratoires visant à évaluer l'effet du pirtobrutinib par rapport au traitement standard, notamment en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).

Les données utilisées pour les comparaisons étaient les suivantes :

- **Groupe pirtobrutinib** (n = 89) : données du PAS (*Primary Analysis Set*) de l'étude BRUIN-18001, extraites en janvier 2022, correspondant à 89 patients adultes atteints d'un LCM et précédemment traités par un iBTK.

- **Groupe comparateur externe** (n = 128) : données individuelles de la cohorte ConcertAI, cohorte longitudinale de patients atteints de LCM, constituée des dossiers médicaux électroniques provenant principalement de cabinets d'oncologie aux Etats-Unis.

Le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse par poids d'entropie, puis des analyses de sensibilité avec appariement sur score de propension et par pondération inverse de score de propension (IPTW).

Le rapport d'étude, quant à lui, présente un appariement par score de propension avec un caliper de 0,2 sur le logit du score, selon un ratio 1:1. La méthode PSML (*logit scale of the propensity score*) a montré un meilleur équilibre entre les groupes avec une taille d'échantillon effective plus grande et de meilleures performances d'estimation que la méthode PSMR. Elle a donc été retenue comme méthode de référence. Après appariement, chaque bras était constitué de 77 patients.

D'autres méthodes ont été utilisées en tant qu'analyses de sensibilité :

- Méthode d'appariement génétique avec substitution (GM, Genetic Matching) ;
- Méthode d'équilibre par entropie (EB, Entropy Balancing) ;
- Méthode par pondération de probabilité inverse (IPW, Inverse Probability Weighting).

Les variables suivantes ont été prises en compte pour l'appariement et la pondération, sans méthode de sélection détaillée :

- L'âge
- Le sexe
- Le stade Ann Arbor au diagnostic de LCM
- L'atteinte de la moelle osseuse
- L'atteinte gastro-intestinale
- Le dosage de lactate déshydrogénase
- L'histologie du LCM
- La raison d'arrêt du précédent iBTK la plus récente
- Le nombre de lignes de traitement systémique antérieures

Traitements reçus

- Groupe pirtobrutinib : pirtobrutinib en monothérapie. La durée médiane d'exposition était de 5,3 mois et 87,8 % des patients avaient reçu au moins une dose de 200 mg.
- Groupe comparateur externe : traitements correspondant aux standards de traitement disponibles en pratique courante aux Etats-Unis au moment de l'étude et inclus dans les recommandations du NCCN de 2021 pour le LCM (anti-CD-20 (rituximab), anti-BCL2 (vénétoclax), lénalidomide, temsirolimus, iBTK (ibrutinib, acalabrutinib), autres chimiothérapies). Les proportions de patients ayant reçu chacun de ces traitements n'étaient pas détaillées. On peut noter que les patients avaient reçu ces traitements entre 2014 et 2021 et que cette cohorte est donc non contemporaine.

Population de l'étude

Les patients inclus devaient tous avoir reçu un **traitement antérieur par iBTK**.

Afin d'être alignés aux critères d'éligibilité de l'étude BRUIN-18001, les patients issus de la cohorte ConcertAI devaient également répondre aux critères suivants :

- Diagnostic confirmé de LCM après examen manuel du dossier médical
- Exposition à un iBTK (ibrutinib, acalabrutinib, tirabrutinib, zanubrutinib, spebrutinib)

- Avoir reçu au moins un traitement anticancéreux après l'exposition aux iBTK (plus de 28 jours après la date de début des iBTK) ; la date de début de ce nouveau traitement définissant la date index des contrôles
- Age $\geq$ 18 ans au moment du diagnostic initial de LCM
- Statut ECOG compris entre 0 et 2
- Absence d'atteinte du SNC
- Absence de radiothérapie du cerveau entier dans les 4 semaines précédant la date index
- Absence de traitement post-iBTK reçu dans le cadre d'un essai clinique
- Absence de greffe de cellules souches ou de traitement par CAR-T dans les 60 jours avant le traitement à l'étude.

Critères de jugement

→ Survie globale (SG)

La SG a été définie comme le délai, en mois, entre la date d'initiation de la ligne de traitement post-iBTK et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants à la date de cut-off étaient censurés à la date de leur dernière visite.

→ Survie sans progression (SSP)

La SSP a été définie comme le délai, exprimé en mois, entre la date d'initiation de la ligne de traitement post-iBTK et la survenue d'une progression documentée ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. A noter que les transformations blastoïdes du LCM documentées au cours de la ligne de traitement post-iBTK étaient considérées comme une progression. La date de progression correspondait alors à la date de l'examen histologique.

Les patients vivants ou sans date de progression documentée ont été censurés à la date de cut-off. Une censure était également appliquée dans les situations suivantes :

- lorsque l'initiation d'une ligne de traitement ultérieure survenait sans progression documentée ni décès, la censure était appliquée la veille de la date de début de cette nouvelle ligne de traitement,
- lorsque aucune progression, aucun décès ni nouveau traitement n'étaient rapportés, la censure était appliquée à la date de la dernière visite.

Résultats

→ Comparaison initiale des groupes

Avant appariement, les patients des deux groupes étaient comparables sur l'âge, le sexe et le nombre de lignes de traitement antérieures.

La comparaison initiale des groupes montrait des différences en termes :

- de stades I+II, plus nombreux dans le groupe traité par pirtobrutinib (12% vs 5%),
- d'envahissement médullaire, moindre chez les traités par pirtobrutinib (51% vs 62%),
- d'histologie classique, moins fréquente chez les traités par pirtobrutinib (77% vs 87%),
- de progression antérieure comme cause arrêt des BTKi, moins fréquente chez les traités par pirtobrutinib (81 % vs 87 %).

La méthode d'appariement appliquée a permis d'équilibrer les caractéristiques des patients entre les deux groupes (différences de moyennes standardisées entre les groupes $< 0,1$ pour chaque variable).

Tableau 5 : Etude BRUIN vs CONCERT AI - Caractéristiques de patients après appariement

Caractéristiques	BRUIN-18001 N = 77	Concert AI N = 77
Age, années		
Moyenne (déviatiion standard)	68,8 (9,18)	68,7 (8,32)
Sexe, n (%)		
Femme	17 (22,1)	15 (19,5)
Homme	60 (77,9)	62 (80,5)
Stade Ann Arbor au diagnostic, n (%)		
I ou II	6 (7,8)	5 (6,5)
III ou IV	71 (92,2)	72 (93,5)
Score de performance ECOG, n (%)		
ECOG 0/1	77 (100,0)	77 (100,0)
Atteinte médullaire, n (%)		
Oui	41 (53,2)	44 (57,1)
Atteinte gastro-intestinale, n (%)		
Oui	5 (6,5)	4 (5,2)
Lactate déshydrogénase (U/L), n (%)		
Élevé (> 280)	22 (28,6)	21 (27,3)
Non élevé (< 140, 140-280)	55 (71,4)	56 (72,7)
Histologie du LCM, n (%)		
Classique/leucémique	62 (80,5)	63 (81,8)
Non classique	15 (19,5)	14 (18,2)
Raison de l'arrêt antérieur du iBTKc, n (%)		
Progression	63 (81,8)	65 (84,4)
Toxicité	9 (11,7)	8 (10,4)
Autre	5 (6,5)	4 (5,2)
Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)		
Moyenne (déviatiion standard)	3,23 (1,63)	3,31 (1,57)

→ Survie globale et survie sans progression

Les données sur la SG étaient peu matures pour l'étude BRUIN, avec une médiane de survie non atteinte. Les résultats étaient cohérents entre les différentes analyses de sensibilité et suggéraient un rapport de risque significatif en faveur du pirtobrutinib quelle que soit la méthode d'appariement ou de pondération utilisée. **Cependant, compte tenu des limites énoncées dans la partie « Discussion », les résultats ne seront pas présentés.**

3.2.3 Etude BRUIN vs ZUMA 2

Objectif et schéma de l'analyse

Il s'agit d'une analyse de comparaison indirecte par appariement (MAIC) non ancrée, réalisée entre les données individuelles des patients de l'essai monobras ZUMA-2 (NCT02601313) et les données agrégées de l'étude BRUIN-18001. L'objectif était d'estimer les effets relatifs du brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) et du pirtobrutinib chez des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire post iBTK.

Les données utilisées pour les comparaisons étaient les suivantes :

- **Groupe brexu-cel** : données individuelles des patients de l'essai monobras ZUMA-2, conduit chez 74 malades ayant un LCM en rechute ou réfractaire après 1 à 5 lignes de traitement, dont 71 ont eu une aphérèse et 68 ont reçu des CAR-T cells.
- **Groupe pirtobrutinib** (n = 90) : données agrégées du PAS (*Primary Analysis Set*) de d'étude BRUIN-18001, extraites en janvier 2022, correspondant à 90 patients adultes atteints d'un LCM et précédemment traités par un iBTK.

Une liste hiérarchisée de variables pronostiques a été définie par des experts, et les cinq plus pertinentes mesurées chez au moins 50% des patients des deux essais ont été retenues :

- Morphologie blastoïde
- Score sMIPI
- Nombre de lignes de traitement antérieures
- Stade de la maladie
- Antécédent d'autogreffe de cellules souches

Une analyse de sensibilité a ajouté deux variables supplémentaires, comportant une proportion élevée de données manquantes : le statut mutationnel TP53 et le statut Ki-67.

Trois variables d'intérêt (réponse aux inhibiteurs BTK, réponse à la dernière ligne et durée d'exposition aux BTKi) n'ont pu être incluses car non publiées pour BRUIN.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse globale et le taux de réponse complète.

Les critères de jugement secondaires étaient le délai de survie sans progression, la durée de réponse et la survie globale.

La population d'analyse principale correspondait à la population d'intention de traiter modifiée (mITT) de ZUMA-2.

Résultats

Avant appariement, les populations de ZUMA-2 et de BRUIN différaient notamment par :

- la morphologie blastoïde : 25 % vs 9 %
- un score sMIPI à haut risque : 14 % vs 22 %
- le stade IV : 85 % vs 78 %
- les antécédents d'autogreffe de cellules souches : 43 % vs 19 %
- la présence d'une mutation de TP53 : 17 % vs 47 %
- un Ki-67 ≥ 30 % : 83 % vs 74 %
- la présence d'une tumeur volumineuse (≥ 10 cm) : 10 % vs 3 %
- une atteinte extra-ganglionnaire : 56 % vs 39 %
- un traitement antérieur par ibrutinib : 85 % vs 66 %

Après pondération, les patients de l'essai ZUMA-2 ont été rendus comparables en moyenne à ceux de l'essai BRUIN, sauf sur la fréquence des mutations TP53 (18 % vs 47 %), Ki-67 (82 % vs 74 %), maladie volumineuse (11 % vs 3 %) ou extra-ganglionnaire (56% vs 39 %) et la prise antérieure d'ibrutinib (90 %

vs 66 %). Les données concernant la mutation TP53 n'étaient pas disponibles dans l'étude BRUIN, ce qui interroge sur la possibilité de réaliser un ajustement sur ce critère.

L'effectif pondéré du groupe ZUMA-2 mITT a été réduit à 39,1 patients dans l'analyse principale (soit une réduction de 42,5 % de l'effectif initial). Dans l'analyse de sensibilité qui incluait sept variables, l'effectif pondéré a été réduit à 16,5 patients, soit une réduction de 75,8 % de la taille de l'échantillon initial.

Cependant, compte tenu des limites énoncées dans la partie « Discussion », les résultats ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

→ Données des études cliniques

Les données de tolérance sont issues de l'étude BRUIN-18001 au cut-off du 05 mai 2023. L'analyse a été effectuée sur la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients inclus dans l'étude, atteints d'un LCM, et ayant reçu au moins une dose de pirtobrutinib en monothérapie, c'est-à-dire 166 patients. A noter que 14 de ces patients n'avaient pas été précédemment traités par iBTK.

La durée médiane d'exposition au pirtobrutinib a été de 5,5 mois.

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) chez les patients atteints de LCM étaient les suivants : la fatigue (31,9 %), la diarrhée (22,3 %), la dyspnée (17,5 %), l'anémie (16,9 %), la diminution du taux de plaquettes (15,1 %), la toux (13,9 %), la fièvre (13,3 %), les myalgies (13,3 %), les nausées (12,7 %), la COVID-19 (12,0 %), la pneumonie (11,4 %), la constipation (12,7 %), les lombalgies (12,0 %) et les paresthésies (10,2 %).

A noter que l'étude comparative BRUIN vs CONCERT A1 rapportait les événements indésirables de la cohorte de vie réelle appariée. Le seul EI fréquemment rapporté ($\geq 10\%$) était la dyspnée. Le suivi des patients n'étant pas similaire à celui des patients de l'étude BRUIN, les EI sont très probablement sous-estimés.

Événements indésirables (EI) graves

Des EI graves ont été rapportés chez 38,6 % des patients.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été la pneumonie (8,4%) et la pneumonie à COVID-19 (3,6%).

Événements indésirables (EI) de grades ≥ 3

Les EIs de grades ≥ 3 chez au moins 5 % des patients ont été : la diminution du taux de neutrophiles (9,6 %), l'anémie (7,8 %), la pneumonie (9,6 %) et la diminution du taux de plaquettes (7,8 %).

Arrêts de traitement

Au cut-off du 05 mai 2023, sur les 166 patients atteints de LCM ayant reçu au moins une dose de pirtobrutinib, 28 patients (16,9 %) étaient toujours sous traitement. Le motif d'arrêt le plus fréquent était la progression de la maladie (61,4 %), suivi de la survenue d'effets indésirables (10,2 %).

Tableau 6 : Etude BRUIN-18001 –cut-off du 05/05/2023

	Population de tolérance N = 166
Patients toujours sous traitement, n (%)	28 (16,9)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	138 (83,1)
Progression de la maladie	102 (61,4)
Evénement indésirable	17 (10,2)
Retrait du consentement	4 (2,4)
Traitement alternatif d'après l'investigateur	4 (2,4)
Décès	7 (4,2)
Autres	4 (2,4)

Décès

Au total, 65 décès (39,2 %) ont eu lieu dans la population de tolérance.

Tableau 7 : Décès - Etude BRUIN-18001 – population de tolérance – cut-off du 05/05/2023

	Population de tolérance N = 166
Tous décès	65 (39,2)
Progression de la maladie	36 (21,7)
Evénement indésirable	13 (7,8)
Autre	16 (9,6)
Décès ≤ 28 jours après la dernière dose	17 (10,2)
Evénement indésirable	11 (6,6)
Progression de la maladie	6 (3,6)

➔ Données du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de JAYPIRCA (pirtobrutinib) (version 3.1, 19/11/2024) est présenté ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hémorragies graves Infections graves Fibrillation / flutter auriculaire
Risques importants potentiels	Seconde tumeur maligne primitive autre qu'un cancer de la peau (non-mélanome) Second cancer de la peau primitif autre que le mélanome
Informations manquantes	Aucune

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

JAYPIRCA (pirtobrutinib) est susceptible d'améliorer la commodité d'emploi grâce à sa voie d'administration orale.

3.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les données de l'étude BRUIN-MCL-321 détaillée ci-dessous :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BRUIN-MCL-321 (NCT04662255)	Etude de phase III, randomisée, ouverte, contrôlée, visant à comparer l'efficacité de pirtobrutinib versus un inhibiteur covalent de BTK (au choix de l'investigateur), chez des patients atteints de LCM, prétraités et naïfs d'iBTK.	2026

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BRUIN-CLL-322	Etude de phase III, randomisée, ouverte, évaluant pirtobrutinib plus vénétoclax et rituximab versus vénétoclax et rituximab dans la LLC/SLL prétraitée.	2026 - 2027
BRUIN-CLL-313	Etude de phase III, randomisée, ouverte, évaluant pirtobrutinib versus bendamustine plus rituximab dans la LLC/SLL non-traitée.	2027
BRUIN-CLL-314	Etude de phase III, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité du pirtobrutinib versus ibrutinib dans la LLC/SLL non-traitée par iBTK.	2027

4. Discussion

La demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de JAYPIRCA (pirtobrutinib) repose sur :

- une étude multi-cohortes de phase I/II (étude BRUIN-18001), non comparative, ayant pour objectifs principaux d'évaluer la dose maximale tolérée et l'activité antitumorale du pirtobrutinib basée sur le taux de réponse objective, chez des patients atteints d'hémopathies malignes, et dont les cohortes 1 et 7 incluaient des patients atteints de LCM et précédemment traités par iBTK.
- une analyse comparative versus un bras de contrôle externe, entre les données des patients atteints de LCM de l'étude BRUIN-18001 et les données individuelles issues de la cohorte de patients en vie réelle ConcertAI, dont l'objectif principal était de réaliser des analyses comparatives exploratoires visant à évaluer l'effet du pirtobrutinib par rapport au traitement standard, notamment en termes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP).
- une analyse de comparaison indirecte par appariement (MAIC) non ancrée entre les données individuelles des patients de l'essai monobras ZUMA-2 et les données agrégées de l'étude BRUIN-18001, dont l'objectif principal était d'estimer les effets relatifs du brexu-cel et du pirtobrutinib chez les patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire post iBTK.

→ Efficacité

Dans l'étude BRUIN-18001, à la date de l'analyse intermédiaire du 08 février 2023, le taux de réponse objective selon l'investigateur a été :

- De 49,2 % (IC95% [40,11 ; 58,32]) dans la cohorte 1, incluant des patients atteints de LCM non blastoïdes et précédemment traités par iBTK.
- De 53,6 % (IC95% [33,87 ; 72,49]) dans la cohorte 7, incluant des patients atteints de LCM blastoïdes et précédemment traités par iBTK.

L'appréciation de la quantité d'effet précise de JAYPIRCA (pirtobrutinib) est fortement limitée compte tenu de l'absence de comparaison directe disponible et des limites méthodologiques importantes présentées ci-après.

→ Tolérance

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) chez les patients atteints de LCM étaient les suivants : la fatigue (31,9 %), la diarrhée (22,3 %), la dyspnée (17,5 %), l'anémie (16,9 %), la diminution du taux de plaquettes (15,1 %), la toux (13,9 %), la fièvre (13,3 %), les myalgies (13,3 %), les nausées (12,7 %), la COVID-19 (12,0 %), la pneumonie (11,4 %), la constipation (12,7 %), les lombalgies (12,0 %) et les paresthésies (10,2 %). Des EI graves ont été rapportés chez 38,6 % des patients.

Aucune donnée ne permet de comparer la fréquence de ces EI avec celle observée chez les patients recevant un autre standard de traitement.

Le PGR de JAYPIRCA (pirtobrutinib) a identifié comme risques importants la survenue d'hémorragies graves, d'infections graves et d'arythmies cardiaques, principalement la fibrillation et le flutter.

→ Validité interne

Etude BRUIN-18001

- L'étude BRUIN-18001 de phase I/II est une étude non comparative.
- La majorité des patients atteints de LCM (92,8 %) avaient reçu au moins une dose de pirtobrutinib à 200 mg, correspondant à la posologie de l'AMM.
- Le niveau de preuve apporté par cette étude est faible :
 - Les données suggèrent un signal de réponse en termes de taux de réponse globale, chez des patients préalablement lourdement traités. Toutefois, la taille des échantillons des cohortes 1 et 7 rend imprécises les estimations de la taille de l'effet sur la réponse (IC95% de 40 à 58 % sur la cohorte 1, et de 34 à 72 % sur la cohorte 7).
 - Au cut-off de février 2023, le temps de suivi des cohortes était modeste avec des médianes respectivement à 17,41 et 14,85 mois pour les cohortes 1 et 7.
 - Au cut-off de février 2023, les critères de jugement étaient évalués par l'investigateur et non par le CRI.
- Au total, en raison de la non prise en compte de la multiplicité des analyses, exposant les résultats à un risque d'inflation du risque alpha non contrôlé, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.
- Les données suggèrent que le pirtobrutinib est globalement bien toléré, en dehors du risque infectieux similaire aux cBTKi. Toutefois, les données de tolérance ont été évaluées en ouvert ce qui peut avoir introduit un biais de mesure.
- Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie.

- Par ailleurs, il convient de noter que le protocole a été amendé 15 mois après le début des inclusions, modifiant la définition des cohortes, et notamment positionnant les patients atteints de LCM en cohorte 1 alors qu'ils étaient précédemment répartis dans plusieurs cohortes.

Etude BRUIN vs CONCERT AI

- L'analyse BRUIN vs CONCERT AI est une comparaison indirecte entre les données de l'étude BRUIN-18001 et les données de vie réelles de la cohorte américaine CONCERT AI.
- Le groupe comparateur externe, correspondant aux standards de traitement disponibles en pratique courante aux Etats-Unis au moment de l'étude, est jugé discutable au regard de la stratégie thérapeutique actuelle.
- La méthode de sélection des variables prises en compte pour l'appariement et la pondération n'a pas été précisée.
- Malgré l'ajustement sur les principales variables pronostiques, la nature de cette étude multi-cohorte, non randomisée, non contrôlée ayant subi de nombreux amendements expose l'analyse à des biais de sélection ne permettant pas d'exclure l'absence de confusion résiduelle.
- Certaines covariables pronostiques importantes (exemple : TP53, leucocytes) n'ont pas été intégrées à l'analyse, ne permettant pas d'exclure l'absence de confusion résiduelle.
- Les données sur la SG étaient peu matures pour l'étude BRUIN par rapport aux données issues de la cohorte américaine, avec une médiane de survie non atteinte.
- Par ailleurs, il convient de noter que le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse par poids d'entropie, puis des analyses de sensibilité avec appariement sur score de propension et par pondération inverse de score de propension (IPTW). Le rapport d'étude, quant à lui, présente un appariement par score de propension.

Etude ZUMA-2 vs BRUIN

- L'analyse repose sur une comparaison indirecte non ancrée (MAIC) entre deux essais mono-bras, ZUMA-2 et BRUIN-18001, ce qui limite le niveau de preuve.
- La taille des échantillons est restreinte, notamment après pondération, avec une réduction de l'effectif effectif (ESS) de 42,5 % dans l'analyse principale (ESS = 39,1) et de 75,8 % dans l'analyse de sensibilité (ESS = 16,5), entraînant un manque de puissance et des intervalles de confiance élargis.
- Malgré l'ajustement sur les principales variables pronostiques, la nature de cette étude multi-cohorte, non randomisée, non contrôlée ayant subi de nombreux amendements expose l'analyse à des biais de sélection ne permettant pas d'exclure l'absence de confusion résiduelle.
- Certaines covariables pronostiques importantes (TP53, Ki-67) n'ont pas été intégrées à l'analyse principale en raison de la proportion importante de données manquantes, ne permettant pas d'exclure l'absence de confusion résiduelle.
- Le temps de suivi médian différait entre les deux études (47,5 mois pour ZUMA-2 vs 23,5 mois pour BRUIN), limitant l'interprétation des comparaisons de survie globale.
- On peut regretter que l'analyse ZUMA-2 vs BRUIN ait été réalisée sur des données agrégées pour le groupe BRUIN, et qu'elle n'ait pas été réalisée par le laboratoire.

Au total, au regard du faible niveau de preuve de l'étude BRUIN (étude multi-cohorte, de phase I/II, non comparative, sans gestion de la multiplicité des analyses...) et des limites méthodologiques des comparaisons indirectes fournies, les données fournies ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de JAYPIRCA (pirtobrutinib) et à portée limitée, et non de son

éventuelle efficacité relative supplémentaire par rapport à celle des alternatives thérapeutiques ou à l'effet placebo.

→ Validité externe et transposabilité

Les critères d'inclusion dans les cohortes 1 et 7 de l'étude BRUIN-18001 semblent pertinents au regard de l'AMM étant donné que les patients de ces cohortes étaient atteints de LCM et avaient été précédemment traités par iBTK. Toutefois, au regard de l'absence de groupe contrôle, cette étude ne permet pas de déterminer la place du pirtobrutinib dans la stratégie thérapeutique.

Cette étude de phase précoce est sujette à des biais de sélection ; il convient de noter que les patients inclus avaient rarement des formes agressives à forte masse tumorale et étaient en excellent état général, questionnant la transposabilité des résultats à des populations plus sévères. Ces biais de sélection limitent ainsi la portée des résultats des comparaisons indirectes fondées sur cette étude.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

JAYPIRCA (pirtobrutinib) constitue une alternative thérapeutique en 3^{ème} ligne de traitement chez les patients adultes en rechute ou réfractaires qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel). Cependant, aucune donnée clinique d'efficacité ou de tolérance n'est disponible dans cette situation.

Compte tenu de l'insuffisance des données d'efficacité disponibles et de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel), JAYPIRCA (pirtobrutinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en monothérapie chez les patients en rechute et réfractaires qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton et éligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (cf. 2.2 Prise en charge actuelle) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu, à savoir en 3^{ème} ligne pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et qui sont inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) sont limités à :

- REVLIMID (lenalidomide),
- TORISEL (temsirolimus),
- IMBRUVICA (ibrutinib),

- CALQUENCE (acalabrutinib).

5.3 Service Médical Rendu

- Le lymphome à cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents. Il s'agit d'une maladie grave qui met en jeu rapidement le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - faible chez les patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par iBTK, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) compte tenu :
 - du niveau de preuve insuffisant (étude de phase I/II multi cohortes) pour déterminer la quantité d'effet de JAYPIRCA (pirtobrutinib) dans l'indication de l'AMM,
 - de l'absence de données comparatives robustes avec les standards de traitement,
 - d'un profil de tolérance marqué par des EI graves chez 38,6 % des patients,
 - mal établi chez les autres patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par iBTK.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 5.1).
- Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} ligne pour les patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et qui sont inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie notamment chez les patients en rechute ou réfractaire,
- de sa prévalence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie),
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin et de vie, bien que l'administration de la spécialité JAYPIRCA (pirtobrutinib) par voie orale puisse représenter un avantage par rapport à certains comparateurs cliniquement pertinents,

JAYPIRCA (pirtobrutinib) 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 JAYPIRCA (pirtobrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, est :

- **faible uniquement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel),**
- **insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de JAYPIRCA (pirtobrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, uniquement dans le périmètre retenu du LCM et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à sa réévaluation dans un délai maximal de 2 ans, notamment sur la base des données de l'étude BRUIN-MCL-321 qui seront soumises à l'EMA par le laboratoire dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de JAYPIRCA (pirtobrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve apporté par l'étude BRUIN-18001 de phase I/II, non comparative et à effectif limité, dont les résultats suggèrent un signal d'efficacité du pirtobrutinib sans permettre de conclure à un bénéfice clinique démontré par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un iBTK, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) ;
- de l'absence de données de comparaison suffisamment robustes, ne permettant pas de démontrer l'efficacité relative par rapport à celle des alternatives thérapeutiques ou à l'effet placebo ;
- d'un développement concomitant avec TECARTUS (brexucabtagene autoleucl), avec lequel il n'était pas attendu de comparaison directe à la date de la présente évaluation, mais pour lequel on peut regretter l'absence de comparaison indirecte réalisée par le laboratoire ;
- du caractère exploratoire des analyses de qualité de vie ;
- du profil de tolérance de JAYPIRCA (pirtobrutinib) marqué par des EI graves chez 38,6 % des patients ;
- d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires après un traitement par iBTK, et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl) ;
- et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III comparant pirtobrutinib versus iBTK covalent chez des patients atteints de LCM, prétraités et naïfs d'iBTK,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente des résultats de l'étude BRUIN-MCL-321, JAYPIRCA (pirtobrutinib) 100 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients en rechute ou réfractaires précédemment traités par iBTK et inéligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucl).

La Commission estime que le plan de développement de JAYPIRCA (pirtobrutinib) est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation. Les résultats sont attendus avant le 31/12/2026 par la Commission, qui réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données en 2027.

5.5 Population cible

La population cible de JAYPIRCA (pirtobrutinib) est représentée par les patients adultes atteints de LCM en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un iBTK, et qui ne sont pas éligibles à un traitement par TECARTUS (brexucabtagene autoleucel).

D'après le dernier rapport de l'Institut National du Cancer, le nombre de nouveaux cas de LCM par an est estimé à 887 pour l'année 2018 en France¹³. Aucune donnée épidémiologique spécifique des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire n'est actuellement disponible dans la littérature. Selon les experts, environ 75 % des patients sont candidats à un traitement ultérieur, soit 666 patients, considérant que 15 à 20 % des patients vont décéder et que 5 à 10 % peuvent espérer obtenir une rémission sans rechute.

Pour rappel, IMBRUVICA (ibrutinib) est à ce jour indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un LCM en rechute ou réfractaire, soit en 2ème ligne de traitement. Selon une étude rétrospective internationale, multicentrique menée spécifiquement chez des patients atteints de LCM ayant reçu préalablement de l'ibrutinib, le nombre de patients ayant reçu un traitement ultérieur à l'ibrutinib en troisième ligne était de 70 %¹⁴. Le nombre de patients éligibles à une nouvelle ligne de traitement post-ibrutinib est donc estimé à 467 patients par an en France.

Selon la Commission de la Transparence, sur ces 467 patients, seuls 234 par an auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration du CART-T¹⁵.

La population cible de JAYPIRCA (pirtobrutinib), en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire qui ont été précédemment traités par un iBTK, et inéligibles à TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) est donc estimée à 233 patients par an.

La population cible est estimée à environ 233 patients par an.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des données demandées par l'EMA dans le cadre de la conditionnalité de l'AMM.

La Commission réévaluera JAYPIRCA (pirtobrutinib) sur la base des données demandées dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.

¹³ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019, 169 p.

¹⁴ Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood. 24 mars 2016;127(12):1559-63.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 avril 2021 de la spécialité TECARTUS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21383_JAYPIRCA_PIC_EI_AvisDef_CT21383.pdf

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.