



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 30 MARS 2022

zanubrutinib
BRUKINSA 80mg, gélules

Première évaluation

► L'essentiel

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Place du médicament

Compte tenu :

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

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

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has.sante.fr