

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
18 février 2015****GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion**
Boîte de un Flaçon de 40 ml
(CIP : 34009 587 003 6 1)

Laboratoire ROCHE

DCI	Obinutuzumab
Code ATC (2013)	L01XC15 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1 du RCP. »

SMR	important
ASMR	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et - d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion, <p>la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	GAZYVARO est un médicament de première intention pour les patients atteints d'une LLC, naïfs de traitement et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23 Juillet 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Statut de médicament orphelin une ATU nominative a été délivrée pour un patient en rechute d'un <u>lymphome non-hodgkinien</u> agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC15	obinutuzumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité GAZYVARO 1000 mg solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'obinutuzumab, principe actif de GAZYVARO, est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé destiné au traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (voir rubrique 5.1 du RCP. »

04 POSOLOGIE

« Gazyvaro doit être administré sous étroit contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est immédiatement disponible.

Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et l'administration d'uricostatiques (par exemple, allopurinol) 12 à 24 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez

les patients ayant un nombre élevé de lymphocytes circulants ($> 25 \times 10^9/l$) afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 4.4 du RCP).

Prophylaxie et prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Une hypotension, l'un des symptômes de réactions liées à la perfusion, peut se produire au cours des perfusions intraveineuses de Gazyvaro. La suspension des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant chaque perfusion de Gazyvaro, ainsi que pendant toute la durée de la perfusion et pendant la première heure suivant la fin de l'administration (voir rubrique 4.4 du RCP).

Prémédication à administrer avant la perfusion de Gazyvaro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4)

Jour du cycle de traitement	Patients nécessitant une prémédication	Prémédication	Administration
Cycle 1 : J1	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J2	Tous les patients	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
		Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
		Antihistaminique ³	
Cycle 1 : J8, J15 Cycles 2-6 : J1	Patients avec une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la perfusion précédente OU Patients avec un nombre de lymphocytes $> 25 \times 10^9/l$ avant la prochaine administration	Corticoïde intraveineux ¹	Terminée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro
	Tous les patients	Analgésique/antipyrétique oral ²	Au moins 30 minutes avant la perfusion de Gazyvaro
	Patients avec une réaction liée à la perfusion (grade 1 ou plus) lors de la perfusion précédente	Antihistaminique ³	

¹ 100 mg de prednisonne/prednisolone ou 20 mg de dexaméthasone ou 80 mg de méthylprednisolone. L'hydrocortisone ne doit pas être utilisée car elle n'est pas efficace pour réduire les taux de réactions liées à la perfusion.

² par exemple, 1000 mg de paracétamol

³ par exemple, 50 mg de diphénhydramine

Dose

La dose recommandée de Gazyvaro est présentée dans le tableau ci-après.

Cycle 1

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2, à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours. Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de modification de la vitesse de perfusion ou d'interruption de la perfusion au cours de l'administration des 100 premiers mg, la seconde poche doit être administrée le lendemain.

Cycle 2 à 6

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement.

Dose de Gazyvaro à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	100 mg
	J2 (ou J1 suite)	900 mg
	J8	1000 mg
	J15	1000 mg
Cycles 2 – 6	J1	1000 mg

Durée du traitement

Six cycles de traitement de 28 jours chacun.

Report ou omission d'une dose

Si une dose prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre la dose suivante prévue. L'intervalle prévu entre les administrations de Gazyvaro doit être maintenu.

Adaptations posologiques au cours du traitement

Aucune réduction de dose de Gazyvaro n'est recommandée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr] 30 à 89 ml/min) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Gazyvaro n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être faite. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La LLC est une maladie d'évolution clinique hétérogène. On distingue les formes à évolution lente (stade Binet A) qui sont caractérisées par un pronostic vital peu modifié par rapport à celui de la population générale et qui, dans la plupart des cas ne nécessite pas de traitement, des formes évolutives (stade Binet A avec maladie active, B et C) avec engagement du pronostic vital en quelques mois à quelques années. La LLC demeure une maladie incurable.

Compte-tenu des options thérapeutiques utilisées en 1ère ligne, il subsiste un besoin médical non couvert chez les patients atteints d'une LLC présentant des comorbidités. Ces derniers ne sont pas éligibles au protocole standard R-FC en 1ère ligne (protocole à base de fludarabine à « pleine dose » qui est réservé aux patients sans comorbidités compte tenu de sa toxicité hématologique).

A ce jour, le chlorambucil dispose d'une AMM en cas de morbidité associé et la combinaison R-C1b (rituximab-chlorambucil) est utilisée en pratique sans qu'elle soit validée par une AMM dans cette situation.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le chlorambucil (Clb) seul ou l'association du Clb au rituximab, protocole R-Clb, sont des traitements admis en 1ère ligne chez les patients atteints d'une LLC ayant des comorbidités. L'association rituximab/chlorambucil est un comparateur pertinent au GAZYVARO/chlorambucil. A noter que l'association de l'ofatumumab soit au chlorambucil soit à la bendamustine a été validée récemment par une AMM et constitue également un comparateur pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) TECHNI-PHARMA	Non	Leucémie lymphoïde chronique.	05/01/ 2011	important	CHLORAMINOPHENE apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes de tolérance dans la stratégie de prise en charge en première intention de la leucémie lymphoïde chronique dans une population restreinte constituée de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine seule ou en combinaison
MABTHERA (rituximab) ROCHE	OUI	Leucémie Lymphoïde Chronique en première ligne en association à une chimiothérapie	27/01/ 2010	important	Dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique, MABTHERA en association à une chimiothérapie par fludarabine plus cyclophosphamide apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à cette chimiothérapie seule.
			25/05/ 2011	important	La Commission de la Transparence, considère que MABTHERA en association à fludarabine/ cyclophosphamide apporte une ASMR modérée de niveau III, en termes d'efficacité par rapport à fludarabine/cyclophosphamide chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités
ARZERRA (ofatumumab) GSK	OUI	en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.	Non évalué par la CT	NA	NA

06.2 Autres technologies de santé

Néant

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	25/06/2014	Oui	-
Autriche	-	En cours	-
Australie	-	En cours	-
Belgique	-	En cours	-
Canada	-	En cours	-
Danemark	-	En cours	-
Espagne	-	En cours	-
Finlande	15/08/2014	Oui	-
Irlande	-	En cours	-
Italie	-	En cours	-
Norvège	-	En cours	-
Pays-Bas	-	En cours	-
Royaume-Uni	-	En cours	-
Suède	-	En cours	-
Suisse	-	En cours	-

Aux **Etats unis**, GAZYVARO a une autorisation de commercialisation depuis le 1/11/2013 avec un libellé d'indication plus large qu'en Europe : "GAZYVA use in combination with chlorambucil for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL)".

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude pivot CLL11 (BO21004)^{1,2} dont les données sont analysées ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BO21004

Etude de phase III ouverte, randomisée, en deux étapes et à 3 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de GAZYVARO plus chlorambucil (G-Clb) versus rituximab plus chlorambucil (R-Clb) ou chlorambucil (Clb) seul chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non préalablement traités et présentant des comorbidités.

Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes de traitement suivants :

Groupe G-Clb (obinutuzumab + chlorambucil) : les patients recevaient 6 cycles de traitement (cycle de traitement de 28 jours) :

- obinutuzumab administré par perfusion intraveineuse (IV) à la dose de 1000 mg à J1, J8 et J15 du cycle 1, puis 1000 mg à J1 des cycles 2 à 6,
- chlorambucil administré par voie orale (*per os*) : 0,5 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle

Groupe R-Clb (rituximab + chlorambucil) : les patients recevaient 6 cycles de traitement (cycle de traitement de 28 jours) :

- rituximab administré par perfusion IV : 375 mg/m² à J1 du cycle 1, puis 500 mg/m² à J1 des cycles 2 à 6 ;
- chlorambucil administré par voie orale (*per os*) : 0,5 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle

Groupe Clb (chlorambucil seul) : les patients recevaient 6 cycles de traitement (cycle de traitement de 28 jours) par chlorambucil administré par voie orale (*per os*) : 0,5 mg/kg à J1 et J15 de chaque cycle

Objectifs

L'objectif principal de l'étude CLL11 (BO21004) était de démontrer, chez des patients adultes ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non préalablement traitée et associée à des facteurs de comorbidités, la supériorité en termes de survie sans progression, évaluée par les investigateurs, de :

- l'association obinutuzumab + chlorambucil (G-Clb) versus chlorambucil seul (Clb) [objectif de l'étape 1a],
- l'association rituximab + chlorambucil (R-Clb) versus chlorambucil seul (Clb) [objectif de l'étape 1b – non détaillée dans le cadre de cette demande],
- l'association obinutuzumab + chlorambucil (G-Clb) versus l'association rituximab + chlorambucil (R-Clb) [objectif de l'étape 2].

La survie sans progression (critère de jugement principal) était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première progression documentée de la maladie, de rechute ou du décès quelle qu'en soit la cause.

Principaux critères de jugement secondaires :

- Survie globale : durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ;
- Taux de réponse objective : pourcentage de patients avec une RC, RCi, nRP (réponse partielle nodulaire), RP à la fin du traitement.

¹ Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with clI and coexisting conditions. N Engl J Med 2014 ;370:1101-10.

² Rai RK, Barrientos JC. Movement toward optimization of CLL therapy. Editorial. N Engl J Med 2014 ; 370: 1160-2.

- Durée de la réponse : définie, pour tous les patients avec une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) à partir du 56^{ème} jour après la fin du traitement, comme la durée entre la date de première réponse documentée (meilleure réponse : complète ou partielle) et la date de progression de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause.
- Rémission moléculaire : Maladie résiduelle minimale (MRD : *minimal residual disease*)³ négative à la fin du traitement (évaluée entre le 56^{ème} jour et 6 mois après la fin du traitement).
- Survie sans événement : durée entre la date de randomisation et la date de progression documentée de la maladie/rechute (PD), décès ou le début d'un nouveau traitement pour la LLC
- Délai de recours à une nouvelle alternative thérapeutique/retraitement : durée entre la date de la randomisation et la date de prise d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle alternative thérapeutique.
- Qualité de vie évaluée par le questionnaire général QLQC30 et le questionnaire spécifique LLC QLQ-CLL-16.

Schéma de l'étude

Les patients ont été randomisés dans un des trois groupes de traitement selon une randomisation 2:1:2, soit dans le groupe G-Clb (n=331 patients), soit dans le groupe Clb (n=118 patients), soit dans le groupe R-Clb (n=331 patients).

Une première série d'analyses (étape 1) était conditionnée par l'atteinte des deux critères suivants :

- un total de 175 événements de survie sans progression observé dans les 3 groupes de traitement
- un total de 250 patients inclus et observés pendant au moins 12 mois.

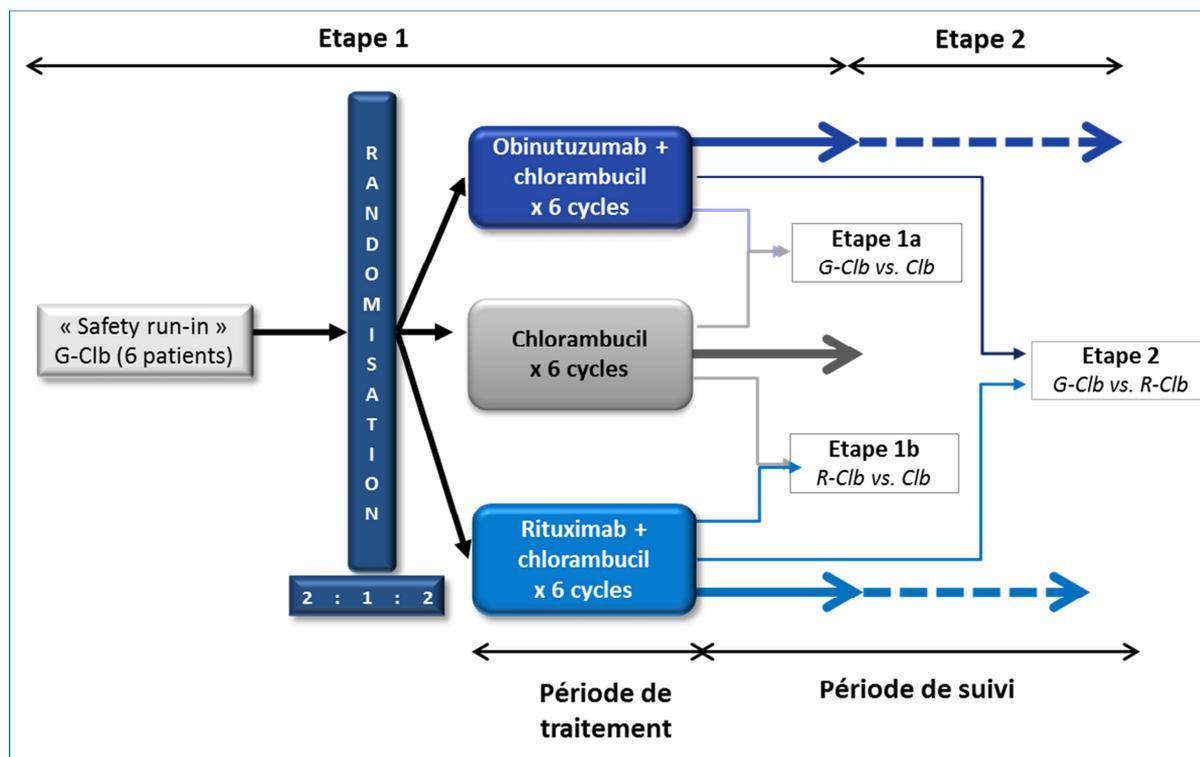
A l'issue de cette étape 1, deux analyses ont été réalisées G-Clb versus Clb seul (objectif de l'étape 1a) et R-Clb versus Clb seul (objectif de l'étape 1b).

Une seconde série d'analyses (étape 2) était déclenchée après la survenue de 406 événements de survie sans progression observés dans les 2 groupes de traitement G-Clb et R-Clb. Dans l'étape 1, la comparaison se faisait versus Clb seul nécessitant la survenue de moins d'événements que la comparaison G-Clb versus R-Clb (objectif de l'étape 2). Pour cette dernière, la différence attendue était plus faible et, par conséquent, nécessitait un nombre plus important d'événements, estimé à 406 événements.

Le recrutement des 780 patients dans l'étude CLL11, prévu par le protocole, a été mené sans interruption.

³ définie par la persistance de lymphocytes de LLC dans le sang, détectables par des techniques ultrasensibles (cytométrie multicouleurs ou biologie moléculaire)

Schéma de l'étude pivot



Préalablement à la randomisation des patients dans l'étude, une phase de « safety run-in » a été mise place. L'objectif de cette phase était d'évaluer la tolérance de l'association G-Clb. Pour cela, 6 patients ont été recrutés.

Analyses prévues au protocole

Le schéma de l'étude permettait la comparaison des 3 traitements 2 à 2, tout en préservant le risque de 1^{ère} espèce, à l'aide d'une procédure séquentielle hiérarchique de test fermé (closed-testing procedure) : à l'étape 1a, la différence globale entre les 3 groupes de traitement était testée au risque $\alpha=5\%$. Si, et seulement si, ce test global était significatif, la comparaison des groupes 2 à 2 était permise, également au risque bilatéral $\alpha=5\%$. Sinon, l'essai s'arrêtait. Cette procédure séquentielle de test permettait de contrôler le risque alpha global au niveau 5%.

Les analyses suivantes étaient prévues au protocole :

- **Etape 1a :**
 - o analyse finale pour la comparaison G-Clb *versus* Clb (effectuée après le test global de comparaison des 3 groupes G-Clb *versus* R-Clb *versus* Clb),
 - o analyse de futilité pour la comparaison G-Clb *versus* R-Clb (pour savoir si la poursuite de l'étude était pertinente),
- **Etape 1b :** analyse finale pour la comparaison R-Clb *versus* Clb (non détaillée dans le présent dossier),
- **Etape 2 :**
 - o analyse intermédiaire pour la comparaison G-Clb *versus* R-Clb. L'analyse intermédiaire de la PFS était prévue après la survenue de 300 événements (74%). Le protocole permettait de stopper l'étude si la significativité statistique était atteinte.
 - o analyse finale pour la comparaison G-Clb *versus* R-Clb. L'analyse finale était prévue après la survenue de 406 (100%) événements de PFS (progression, rechutes ou décès). Afin d'éviter l'inflation du risque alpha, le seuil de significativité était de 0,0182 pour l'analyse intermédiaire et de 0,0445 pour l'analyse finale.

Résultats :

Au total, 781 patients ont été randomisés selon un rapport de 2/2/1 pour recevoir Gazyvaro plus chlorambucil, le rituximab plus chlorambucil ou le chlorambucil seul.

L'étape 1a a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au chlorambucil seul chez 356 patients et l'étape 2 a comparé Gazyvaro plus chlorambucil au rituximab plus chlorambucil chez 663 patients.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (61%) et l'âge médian des patients était de 73 ans.

La médiane du score CIRS évaluant le niveau de comorbidités des patients, a été de 8,0 (min-max : 0-22) avec 76% des patients ayant un score CIRS > 6. La médiane de la clairance de la créatinine a été de 62,5 mL/min (min-max : 17,4 – 1 404,6) avec 26% de patient ayant une ClCr <50 mL/min.

Tableau 1 : Etude CLL11 – Comparaison G-Clb versus Clb : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe Clb N=118	Groupe G-Clb N=238	TOTAL N=356
Sexe, n (%)			
Homme	75 (64)	140 (59)	215 (60)
Femme	43 (36)	98 (41)	141 (40)
Age			
Moyenne (ET), en année	70,7 (8,66)	72,0 (8,63)	71,6
Médiane, en année (min-max)	72,0 (43 – 87)	74,0 (39 – 88)	73 (39 – 88)
patients ≥ 65 ans, n (%)	92 (78)	196 (82)	288 (81)
patients ≥ 75 ans, n (%)	44 (37)	107 (45)	151 (42)
Origine ethnique, n (%)			
Caucasien	108 (92)	229 (96)	337 (95)
Asiatique	6 (5)	4 (2)	10 (3)
Autre	4 (3)	5 (2)	9 (2,5)
Poids médian, kg (min-max)	73,0 (45 -120)	72,0 (40-140)	73,8 (40 –
Score CIRS⁴			
Score CIRS > 6	92 (78)	179 (75)	271 (76)
Moyenne (ET)	7,9 (3,30)	7,8 (3,11)	7,8 (3,17)
Médiane (min –max)	8,0 (0 – 18)	8,0 (1 -20)	8,0 (0 -20)
Clairance créatinine			
ClCr < 70 mL/min	71 (61)*	170 (72)	241 (68)
ClCr < 50 mL/min	25 (21)*	69 (29)	94 (26)
Délai entre le diagnostic et la randomisation, en			
Moyenne (EC)	3,77 (4,082)	3,61 (3,723)	3,67 (3,841)
Médiane (min –max)	2,75 (0,0 –	2,50 (0,0 –	2,6 (0,0 –
Stade Binet à l'inclusion			
Stade A	24 (20)	55 (23)	79 (22)
Stade B	50 (42)	98 (41)	148 (42)
Stade C	44 (37)	85 (36)	129 (36)
Facteurs pronostiques			
Statut IgHV			
Muté	n =99	n = 210	n = 309
Non muté	36 (36)	76 (36)	112 (36)
Test non valide ou ND	58 (59)	129 (61)	187 (61)
Test non valide ou ND	5 (5)	5 (5)	10 (3)
ZAP-70	n = 97	n = 189	n = 286

⁴ Le score CIRS (Cumulative illness rating scale) est une échelle (de 0 à 56) utilisée en pratique clinique depuis les années 1990 permettant d'évaluer de façon globale les comorbidités chez les personnes âgées (Cf. Annexe 1)

Positif	48 (49)	83 (44)	131 (46)
négatif	49 (51)	106 (56)	155 (54)
CD38	n =98	n =188	n = 286
Positif	36 (37)	81 (43)	117 (41)
négatif	62 (63)	107 (57)	169 (59)
β2-microglobuline	n =115	n = 231	n = 346
< 3,5 mg/L	70 (61)	158 (68)	228 (66)
≥ 3,5 mg/L	45 (39)	73 (32)	118 (34)
Thymidine kinase	n =115	n = 231	n = 346
< 10 U/l	56 (49)	121 (52)	177 (51)
≥ 10 U/l	59 (51)	110 (48)	169 (49)

A/ Comparaison GAZYVARO associé au chlorambucil (G-CIb) versus chlorambucil (CIb) seul (évaluation par les investigateurs)

A l'issue d'un suivi médian des patients de 14,5 mois pour le groupe G-CIb et 13,6 mois pour le groupe CIb (recueil au 11 juillet 2012), la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 23 mois dans le groupe G-CIb et de 10,9 mois dans le groupe CIb seul, soit un gain absolu de 12,1 mois en faveur du groupe G-CIb ($p < 0,0001$) (HR stratifié = 0,14 ; IC95% : [0,09 ; 0,21]).

Au 9 mai 2013, 9,2% (n=22) de décès sont survenus dans le groupe G-CIb versus 20,3% (n=24) dans le groupe chlorambucil, (HR= 0,41 [0,23; 0,74]). La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes.

B/ Comparaison G-CIb versus R-CIb (évaluation par les investigateurs)

Au 9 mai 2013, date du cut-off pour l'analyse intermédiaire de la comparaison G-CIb versus R-CIb, le suivi médian des patients était de 18,7 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 26,7 mois dans le groupe G-CIb versus 15,2 mois dans le groupe R-CIb, soit un gain absolu de 11,5 mois en faveur du groupe G-CIb (HR stratifié = 0,39 ; IC95% : [0,31; 0,49]).

L'analyse de la survie sans progression par un comité indépendant a été cohérente avec celle effectuée par les investigateurs.

Critères secondaires :

Survie globale

A cette date, 69 décès étaient survenus dont :

- 28 (8,4%) dans le groupe G-CIb,
- 41 (12,4%) dans le groupe R-CIb.

Le Hazard Ratio ne montrait pas de différence entre les deux groupes en termes de réduction du risque de décès (HR stratifié = 0,66 ; IC95% : [0,41 ; 1,06] ; $p=0,0849$, test du log-rank) et la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes.

Avec un suivi supplémentaire d'environ 10 mois (suivi médian total de 27,3 mois ; cut-off du 3 mars 2014), la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (le Hazard Ratio stratifié a été de 0,70 ; IC95% : [0,47; 1,02] ; $p=0,0632$).

Réponse à la fin du traitement

La proportion de patients ayant présenté une réponse à la fin du traitement (réponse complète [RC], réponse complète avec une récupération incomplète de la moelle osseuse [RCi], réponse partielle [RP] et réponse partielle nodulaire [nRP]) a été de 78,4% dans le groupe G-CIb versus 65% dans le groupe R-CIb ($p=0,0001$).

Une réponse complète (CR ou CRi)⁵ a été observée chez 20,7% des patients du groupe G-CIb versus 7,0% dans le groupe R-CIb.

⁵ CR : 16,5% dans le groupe G-CIb versus 4,9% dans le groupe R-CIb

CRi : 4,2% dans le groupe G-CIb versus 2,1% dans le groupe R-CIb

Maladie Résiduelle Minimale (MRD)

Un total de 483 patients a été inclus dans l'analyse de la MRD à la fin du traitement (MRD mesurée dans le sang et dans la moelle osseuse) dont 239/333 patients dans le groupe G-Clb et 244/330 patients dans le groupe R-Clb.

A la fin du traitement, une proportion supérieure de patients avait une maladie résiduelle indétectable dans le sang et la moelle (statut MRD) - négative dans le groupe G-Clb (26% ; 61/239) en comparaison au groupe R-Clb (2% ; 6/244).

Qualité de vie

Les données de qualité de vie évaluée par le questionnaire général QLQC30 et le questionnaire spécifique LLC QLQ-CLL-16 ont porté sur un nombre restreint de patients (à titre d'exemple, à 18 mois les données ont été recueillies pour 2/118 [1,6%] des patients du groupe GClb et 12/238 [5%] pour le groupe Clb lors de l'étape 1 et 60/330 [18%] dans le groupe R-Clb et 86/333 [25%] dans le groupe G-Clb lors de l'étape 2). Du fait de ces données manquantes, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'évaluation de la qualité de vie dans cette étude.

08.2 Tolérance

Comparaison G-Clb versus Clb seul

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été notés avec une proportion identique dans les deux groupes (14%).

La proportion de patients ayant présenté un EI de grades ≥ 3 était de 73% dans le groupe G-Clb et de 50 % dans le groupe Clb. Les EI de grades 3-5 ont été le plus fréquemment rapportés ont été :

- des neutropénies : 35% des patients dans le groupe G-Clb versus 16% des patients du groupe Clb,
- des thrombocytopénies : 11% dans le groupe G-Clb versus 6% dans le groupe Clb,
- des réactions liées à la perfusion : 21% dans le groupe G-Clb et non rapportés dans le groupe Clb.

Comparaison G-Clb versus R-Clb

L'incidence des EIG (respectivement, 39% versus 32%), EI d'intensité de grades 3 à 5 (respectivement, 70% versus 55%), EI conduisant à une sortie d'étude (respectivement, 13% versus 8%) était également plus élevée dans le groupe G-Clb versus le groupe R-Clb.

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe G-Clb par rapport au groupe R-Clb (respectivement, 70% [235/336] versus 55% [177/321]). La différence entre les deux groupes a été principalement due à :

- des neutropénies : 33% versus 28%
- des thrombocytopénies : 10% versus 3%
- des réactions à la perfusion : 20% versus 4%.

Au 9 mai 2013, 131/336 (39%) patients ont présenté 219 EIG dans le groupe G-Clb et 102/321 (32%) patients ont présenté 172 EIG dans le groupe R-Clb. Les EIG les plus fréquents ont été des infections dont l'incidence était comparable entre les deux groupes de traitement (13% [42/336] des patients du groupe G-Clb versus 14% [45/321] dans le groupe R-Clb) ; il s'agissait le plus souvent de pneumonies (respectivement, 4% [14/336] versus 5% [17/321]).

Afin de limiter les réactions liées à la 1ère perfusion, le schéma posologique dans le RCP de GAZYVARO prévoit l'administration échelonnée de la 1ère perfusion sur deux jours : d'abord 100 mg à J1 puis 900 mg à J2⁶.

⁶ Cycle 1 :

La dose recommandée de Gazyvaro est de 1 000 mg administrés sur J1 et J2, à J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours. Deux poches de perfusion doivent être préparées pour la perfusion à J1 et J2 (100 mg à J1 et 900 mg à J2). Si la première poche a été entièrement perfusée sans modification de la vitesse de perfusion ni interruption de la perfusion, la seconde poche peut être administrée le même jour (report de dose inutile, et pas de nécessité de répéter la prémédication) à condition de disposer de suffisamment de temps, de réunir les conditions nécessaires et de pouvoir assurer une surveillance médicale pendant toute la durée de la perfusion. En cas de

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III ouverte, randomisée, en deux étapes et à 3 groupes parallèles, a évalué l'efficacité et la tolérance de GAZYVARO plus chlorambucil (G-Clb) versus rituximab plus chlorambucil (R-Clb) ou chlorambucil (Clb) seul chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non préalablement traités et présentant des comorbidités.

La première étape a consisté en une comparaison de chacun des deux groupes G-Clb ou R-Clb à la monothérapie par chlorambucil chez 589 patients. Une fois la supériorité démontrée, la deuxième étape a consisté en une comparaison de GAZYVARO au rituximab, tous deux associés au chlorambucil chez 663 patients.

A l'issue d'un suivi médian des patients de 14,5 mois pour le groupe G-Clb et 13,6 mois pour le groupe Clb (étape 1), la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 23 mois dans le groupe G-Clb et de 10,9 mois dans le groupe Clb seul, soit un gain absolu de 12,1 mois en faveur du groupe G-Clb ($p < 0,0001$) (HR stratifié = 0,14 ; IC95% : [0,10 ; 0,21]).

Au 9 mai 2013, 9,2% (n=22) de décès sont survenus dans le groupe G-Clb versus 20,3% (n=24) dans le groupe chlorambucil, (HR= 0,41 [0,23; 0,74]) et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Une analyse intermédiaire de la comparaison G-Clb versus R-Clb (étape 2, cut-off du 9 mai 2013) a été réalisée avec un suivi médian de 18,7 mois. Elle a montré une médiane de survie sans progression de 26,7 mois dans le groupe G-Clb versus 15,2 mois dans le groupe R-Clb, soit un gain absolu de 11,5 mois en faveur du groupe G-Clb (HR stratifié = 0,39 ; IC95% : [0,31; 0,49]).

A cette date d'analyse, la survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (HR stratifié = 0,66, IC95% : [0,41 ; 1,06], $p=0,0849$) et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Avec un suivi supplémentaire d'environ 10 mois (suivi médian total de 27,3 mois), la survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (le Hazard Ratio stratifié a été de 0,70, IC95% : [0,47; 1,02], $p=0,0632$).

La proportion de patients ayant présenté une réponse à la fin du traitement (réponse complète [RC], réponse complète avec une récupération incomplète de la moelle osseuse [RCi], réponse partielle [RP] et réponse partielle nodulaire [nRP]) a été de 78,4% dans le groupe G-Clb versus 65% dans le groupe R-Clb ($p=0,0001$).

A la fin du traitement, une proportion supérieure de patients avait une maladie résiduelle indétectable dans le sang et la moelle (statut MRD) - négative dans le groupe G-Clb (26% ; 61/239) en comparaison au groupe R-Clb (2% ; 6/244).

Du fait d'un nombre important de données manquantes (à 18 mois les données recueillies pour l'item fatigue ont concerné 1,6% des patients du groupe G-Clb et 5% pour le groupe Clb lors de l'étape 1 et 18% dans le groupe R-Clb et 25% dans le groupe G-Clb lors de l'étape 2), aucune conclusion ne peut être tirée sur l'évaluation de la qualité de vie dans cette étude.

Les principaux événements indésirables de grade ≥ 3 notés lors de la comparaison de la bithérapie par GAZYVARO versus chlorambucil seul ont été des atteintes hématologiques (neutropénies : 35% versus 16% dans le groupe Clb ; thrombocytopénie : 11% versus 6% dans le groupe Clb) et des réactions liées à la perfusion (21% versus aucun cas rapporté dans le groupe comparateur).

En comparaison au rituximab, l'incidence des EI de grades ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe G-Clb que dans le groupe R-Clb (70% versus 55%). La différence entre les deux groupes était principalement due aux atteintes hématologiques (neutropénie : 33% versus 28% et thrombocytopénie : 10% versus 3%) et à des réactions à la perfusion (20% versus 4%).

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Dans le cadre du PGR, le laboratoire doit réaliser les mesures ci-après :

Description	date
Le demandeur soumettra les données matures de survie globale de l'étape 2 de l'étude BO21004/CLL11 afin de confirmer le bénéfice du groupe C-Clb pour ce critère d'évaluation. Les analyses de survie globale en sous-groupes chez les patients fragiles (« frail ») et chez les patients en meilleur état général malgré l'existence de comorbidités (« unfit ») seront également soumises.	31 janvier 2016
Le demandeur soumettra les données matures de survie globale de l'étape 1a de l'étude BO21004/CLL11 dans la population en intention de traiter (ITT), et dans les sous-groupes de patients ZAP70 positifs et patients ZAP70 négatifs.	31 janvier 2016

8.4.2 Etudes en cours

Une étude (étude GREEN) est en cours dont l'objectif est d'évaluer la tolérance de l'obinutuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie chez des patients présentant une LLC.

Une étude est en cours en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de la Société Française d'Hématologie (SFH) de 2012, les options thérapeutiques en première ligne de traitement de la LLC sont :

- Chez les patients sans comorbidité significative, l'association rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole R-FC) constitue le traitement de référence.
- Chez les patients avec comorbidités, le traitement par chlorambucil (Clb) en monothérapie était historiquement considéré comme le traitement habituel de première ligne. Bien que ce médicament soit moins myélotoxique que les autres médicaments disponibles en première intention, le taux de réponse complète reste faible (<10%). Ainsi, l'ajout du rituximab au Clb (protocole R-Clb) est préconisé : cette association a montré une amélioration des résultats par rapport au chlorambucil seul avec un taux de réponse complète restant toutefois limité à 12%.

Les alternatives disponibles sont :

- des traitements à base de purine à dose réduite (rituximab + fludarabine [à dose réduite : 20 mg/m² ou 25 mg/m²/jour] + cyclophosphamide [R-FC], ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Toutefois, les données existantes chez les patients avec comorbidités sont limitées pour ces associations et les résultats en termes de réponse et de survie globale, hétérogènes.
- la bendamustine.

Les recommandations européennes de l'ESMO datent de 2011 et préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines⁷ de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

- obinutuzumab + chlorambucil
- ofatumumab + chlorambucil
- rituximab + chlorambucil
- bendamustine +/- rituximab.

Au total, GAZYVARO est un traitement de première intention pour les patients atteints de LLC et non éligibles à un traitement par fludarabine à forte dose.

⁷ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (LLC) engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) représentent un fardeau de santé publique modéré ; le fardeau porté par les LLC affectant les patients naïfs de traitement et non éligibles, du fait de leurs comorbidités, à un traitement par fludarabine à pleine dose reste modéré. L'amélioration de leur prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer (3ème Plan National de Lutte contre le Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact important de l'obinutuzumab sur la survie sans progression par rapport aux thérapeutiques usuelles utilisées dans cette indication. L'impact sur la survie globale (médiane de survie globale n'était pas atteinte dans aucun des groupes) et la qualité de vie par rapport au comparateur (R-C1b) ne sont pas quantifiables. L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est acceptable.

Aussi, l'obinutuzumab apporte une réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique de l'obinutuzumab dans le traitement des LLC. Du fait du nombre limité de patients concernés en France, cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GAZYVARO est important en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte :

- d'une part, d'une efficacité supérieure de l'association GAZYVARO/chlorambucil à rituximab/chlorambucil, principalement en termes de réduction du taux de maladie résiduelle et
- d'autre part, d'une toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant l'obinutuzumab à celle comprenant du rituximab, principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion,

la Commission considère que GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traitée et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

010.3 Population cible

La population cible de GAZYVARO correspond à l'ensemble des patients atteints d'une LLC relevant d'un traitement de première ligne et présentant des comorbidités ne permettant pas l'utilisation d'un traitement par fludarabine à « pleine dose ».

En 2012, l'incidence de la LLC en France était estimée à 4 464 nouveaux cas⁸.

Les patients diagnostiqués aux stades B et C de la maladie, correspondant aux patients relevant d'un traitement, représentent environ 40% des cas, soit 1790 patients par an⁹.

La proportion de patients atteints d'une LLC active, non précédemment traitée, avec comorbidités peut être estimée par le nombre de patients traités par chlorambucil (en monothérapie ou en association avec le rituximab). Selon avis d'experts, environ la moitié (50%) des patients présente des facteurs de comorbidités¹⁰. Au total, les patients atteints d'une LLC, non précédemment traitée, avec comorbidités, serait estimée à environ 1 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Gazyvaro est indiqué en association au chlorambucil pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose » et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

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

⁸ INCa. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, Janvier 2014. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>

⁹ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008;81:253-8.

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence CHLORAMINOPHENE du 5 janvier 2011.

Annexe 1 : Score CIRS¹¹

Le score CIRS (*Cumulative illness rating scale*) est une échelle utilisée en pratique clinique depuis les années 1990 permettant d'évaluer de façon globale les comorbidités chez les personnes âgées. Les comorbidités sont définies comme des pathologies présentes chez un patient mais non liées à la maladie.

Le score CIRS est calculé **en additionnant les scores obtenus** pour chaque appareil (cœur, vaisseaux, HTA, etc...). Le score CIRS est compris entre 0 et 56.

Catégories	
Cœur	
Vaisseaux, HTA	
Organes hématopoïétiques	
Appareil respiratoire	
Ophtalmologie, ORL	
Appareil digestif supérieur	
Appareil digestif inférieur	
Foie, pancréas, voies biliaires	
Rein	
Appareil génito-urinaire	
Téguments, muscles, squelette	
Système nerveux	
Glandes endocrines, métabolisme, sein	
Troubles psychiatriques (dépression, démence)	
Cotation du score par catégorie	Score
Pas de problème	0
Problème modéré ou insignifiant	1
Morbidité contrôlée par un traitement	2
Morbidité constante, non contrôlée	3
Morbidité très sévère, met en jeu le pronostic vital	4

Le score CIRS possède une valeur prédictive des événements suivants : mortalité, hospitalisation en urgence, augmentation de la durée de séjour, polymédication, diminution de l'autonomie fonctionnelle, qualité de vie (atteinte respiratoire).

¹¹ De Decker e Cumulative Illness Rating Scale. Ann Gerontol 2009; 2: 9-11.