

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 mars 2017***Date d'examen par la Commission : 11 janvier 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 janvier 2017
a fait l'objet d'une audition le 8 mars 2017.***obinutuzumab****GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de un flacon de 40 ml (CIP : 34009 587 003 6 1)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC15 (anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du gain observé sur la survie sans progression en faveur de GAZYVARO en traitement d'induction, en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO par rapport à une induction par bendamustine seule ; - des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française ; - des réserves sur le bien-fondé du choix du schéma de l'étude GADOLIN (sans association au rituximab, sans traitement d'entretien), ce qui a pu favoriser le groupe GAZYVARO ; <p>la Commission considère que GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.</p> <p>Cette stratégie comprend les comparateurs cliniquement pertinents à savoir, les protocoles de chimiothérapies, associés ou non au rituximab, l'idelalisib et la greffe de cellules souches.</p>
ISP	GAZYVARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien, est une stratégie thérapeutique supplémentaire en deuxième ligne et plus chez les patients ayant un LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23 Juillet 2014 (procédure centralisée) 13 Juin 2016 (procédure centralisée) : extension d'indication dans le LF
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus Réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin (désignation EU/3/15/1504 du 19 juin 2015 pour le lymphome folliculaire) PGR
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC15 obinutuzumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication en traitement d'induction et d'entretien du « lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab ».

L'obinutuzumab, principe actif de GAZYVARO, est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humanisé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

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).

Lymphome folliculaire (LF)

Gazyvaro associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab. »

04 POSOLOGIE

« Pour les patients atteints de LF, la dose recommandée de GAZYVARO est présentée dans le tableau 4.

Induction (en association à la bendamustine)

Cycle 1

La dose recommandée de GAZYVARO en association à la bendamustine est de 1 000 mg administrés à J1, J8 et J15 du premier cycle de traitement de 28 jours.

Cycles 2 à 6

La dose recommandée de GAZYVARO en association à la bendamustine est de 1 000 mg administrés à J1 de chaque cycle de traitement de 28 jours.

Entretien

Les patients qui répondent au traitement d'induction (c'est-à-dire 6 cycles de traitement initiaux) par GAZYVARO en association à la bendamustine ou qui présentent une stabilisation de la maladie doivent continuer à recevoir GAZYVARO seul en traitement d'entretien, 1 000 mg tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Tableau 4 : Dose de GAZYVARO à administrer pendant 6 cycles de traitement de 28 jours chacun, suivis de GAZYVARO en traitement d'entretien pour les patients atteints de LF

Cycle	Jour du traitement	Dose de GAZYVARO
Cycle 1	J1	1 000 mg
	J8	1 000 mg
	J15	1 000 mg
Cycles 2 – 6	J1	1 000 mg
Entretien	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans	1 000 mg

Voir rubrique 5.1 pour des informations sur la dose de bendamustine

Durée du traitement

Six cycles de traitement d'induction de 28 jours chacun, suivis d'un traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans. »

05 BESOIN MEDICAL

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces derniers représentent entre 40 à 50% des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80%)¹.

Le LF est caractérisé par une prolifération de cellules lymphoïdes de la lignée B dont la structure nodulaire à architecture folliculaire est conservée. Du fait de son évolution lente, le LF est compatible avec une vie sans traitement pendant plusieurs mois ou années. En effet, le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne semble pas dépendre de la précocité du traitement¹.

En 2012, en France, l'incidence du LF a été estimée à 2 530 nouveaux cas, dont 52% chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 64 ans chez l'homme et de 66 ans chez la

¹ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphome non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée - Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2012

femme². Des données épidémiologiques récentes ont montré que la survie globale nette est proche de 87% à 5 ans (période 2005-2010) et de 71% à 10 ans³.

Chez les patients ayant une rechute précoce (< 24 mois) suite à un traitement de 1^{ère} ligne par R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone), une étude récente⁴ a montré que le taux de survie à 5 ans était de 50%.

Le score FLIPI est utilisé comme index pronostique du LF. Il tient compte de l'âge du patient, du taux d'hémoglobine, du taux de LDH, du stade de la maladie et du nombre de sites ganglionnaires. Il permet de définir trois groupes pronostiques de patients :

- les patients à haut risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 53%,
- les patients à risque intermédiaire, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 78%,
- les patients à faible risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 91%.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive. Aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales⁵ et internationales^{6,7}, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP⁸ ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM).

En cas de non réponse ou de progression, un protocole de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement de première ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{5,7,6} reposent sur :

- une immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine).
Les recommandations de l'ESMO^{6,9} précisent que rituximab est ajouté à la chimiothérapie uniquement si la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6 mois. Dans le cas contraire un traitement par chimiothérapie seule est recommandé par l'ESMO. Il est précisé que la chimiothérapie choisie doit différer de celle initiée précédemment pour diminuer le risque de résistance (bendamustine après CHOP ou vice versa). Le traitement par obinutuzumab est également cité⁹.
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une greffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

² Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes]. Institut National du Cancer (InCa) ; 2013

³ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

⁴ Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

⁵ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009.

⁶ Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, et al ; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii76-82

⁷ Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 3.2016 – National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2016.

⁸ Rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone

⁹ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): 83-90

En troisième ligne et plus, un traitement par idelalisib peut être proposé^{7,9}.

Aucune publication épidémiologique n'est disponible pour quantifier la proportion de patients qui ne répondent pas ou qui progressent, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab. L'étude de Casulo⁴ (2015) a estimé que 20% des patients atteints de LF et traités par R-CHOP en 1^{ère} ligne de traitement auraient une rechute dans les 24 mois. Le pourcentage de patients non répondeurs ou en rechute dans les 6 mois, éligibles à GAZYVARO, serait de l'ordre de 5% à 10% d'après l'avis d'experts français.

En conclusion, la prise en charge des patients ayant un LF, réfractaires ou en progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab ne fait pas l'objet d'un consensus. Seule l'ESMO a émis des recommandations précises dans ce cas particulier et préconise un traitement par chimiothérapie seule, une greffe de cellules souches, ou un traitement incluant de l'obinutuzumab.

Le NCCN et la SFH ne tiennent pas compte de la durée de la rémission de la ligne précédente et recommandent les protocoles rituximab + chimiothérapie ou la greffe de cellules souches.

Le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de GAZYVARO sont, d'après les recommandations internationales^{6,7,9} :

- en 2eme ligne et plus : les polychimiothérapies incluant les protocoles CHOP, CVP, chlorambucil ou bendamustine.
Seule la bendamustine dispose d'une AMM spécifique chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association. Rituximab peut être ajouté en induction, ou en entretien (cf. ci-dessous).
- en 3eme ligne et plus : les polychimiothérapies suscitées et l'idelalisib (qui n'avait pas encore d'AMM dans le LF réfractaire à au moins deux lignes de traitements lors de la publication des recommandations SFH).

S'agissant spécifiquement de MABTHERA (rituximab), il dispose de deux AMM dans le LF en 2eme ligne et plus (rechute ou réfractaires), dont une spécifique pour le traitement d'entretien. Les recommandations de l'ESMO précisent, qu'en 2eme ligne et plus, il ne doit être ajouté que si la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6 mois (ce qui n'est pas l'AMM de GAZYVARO).

Néanmoins, d'après les avis d'experts français et selon les recommandations NCCN 2016 et SFH 2009, la reprise du rituximab en association à la chimiothérapie, quelle que soit la durée de la rémission de la ligne précédente, peut être proposée. Rituximab pourra alors être associé à une chimiothérapie à base de sels de platine suivi d'une intensification thérapeutique notamment pour les patients ayant un âge inférieur à 65 ans, ou associé à la bendamustine, ou encore être associé à un protocole « GEMOX » (sels de platine de type oxaliplatine et gemcitabine), notamment chez les sujets plus âgés.

L'absence de consensus sur le retraitement par rituximab en cas d'échec (notamment à un traitement par immunochimiothérapie) est liée à la difficulté à déterminer si la résistance provient du rituximab ou de la chimiothérapie et à l'absence d'étude sur le mécanisme et la réversibilité ou non de l'immunorésistance (contrairement au phénomène de chimiorésistance).

Au vu de ces éléments et au regard de la pratique clinique française, la Commission considère que MABTHERA (rituximab) est un comparateur cliniquement pertinent de GAZYVARO.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT** identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ENDOXAN* (Cyclophosphamide) <i>Baxter</i> Et génériques	Non	Lymphome non hodgkinien	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE* (doxorubicine) <i>Pfizer</i> Et génériques	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui

ONCOVIN* (vincristine) <i>EG labo</i> Et génériques	Non	[...] seul ou en association avec d'autres médicaments oncolytiques, pour le traitement: des lymphomes malins, y compris la maladie de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkinien,	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	07/11/2012 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
LEVACT* (bendamustine) <i>Mundipharma</i> Et génériques	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Compte tenu des données, limitées à une étude non comparative déjà évaluée, et de la place restreinte de la monothérapie par LEVACT dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en progression, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
ZYDELIG (idelalisib) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	Oui
MABTHERA (rituximab) <i>Roche</i>	Oui	Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera.	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
MABTHERA (rituximab) <i>Roche</i>	Oui	MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	Non disponible	Non disponible	Non disponible	Oui

*dans le cadre des protocoles suscités

**classe pharmaco-thérapeutique

ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) qui dispose d'une AMM chez les patients adultes ayant un LNH à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab, n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il n'est pas référencé dans les recommandations nationales et internationales.

06.1 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab) pourront recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement^{5,6,7,9}.

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau, utilisés seuls (bendamustine, idelalisib) ou en association (en particulier les protocoles CHOP ou CVP), avec ou sans rituximab, ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) sont les comparateurs cliniquement pertinents de GAZYVARO dans le LF, en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Juin 2016	Evaluation en cours par le GBA
Belgique	-	Evaluation en cours par le KCE
Espagne	-	Evaluation en cours
Italie	-	Evaluation en cours par l'AIFA
Pays-Bas	-	Evaluation en cours par le CVZ
Royaume-Uni	-	Evaluation en cours par le NICE

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier repose sur une étude de phase III¹⁰, ouverte, ayant comparé la stratégie thérapeutique bendamustine + obinutuzumab (induction) suivi par obinutuzumab jusqu'à 2 ans (entretien) *versus* un traitement par bendamustine seule (induction), chez 321 patients ayant un LNHi en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

L'AMM n'a été attribuée que dans un sous type de LNHi : le lymphome folliculaire.

08.1 Efficacité

Etude GAO4753g-GADOLIN ¹⁰	
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité de la stratégie thérapeutique incluant une phase d'induction par obinutuzumab + bendamustine suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab par rapport à la bendamustine seule, en termes de survie sans progression (PFS), chez des patients avec un lymphome non-hodgkinien indolent (LNHi) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab
Méthode	Etude randomisée, ouverte, contrôlée versus bendamustine
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 15 avril 2010 (1 ^{er} patient inclus) au 7 janvier 2015 dans 82 centres dont 41 en Europe. A noter que 19,7% (78/396) du total des patients de l'étude ont été recrutés en France.
Population étudiée	Patients avec un LNHi réfractaire au rituximab, non-répondeurs ou en progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

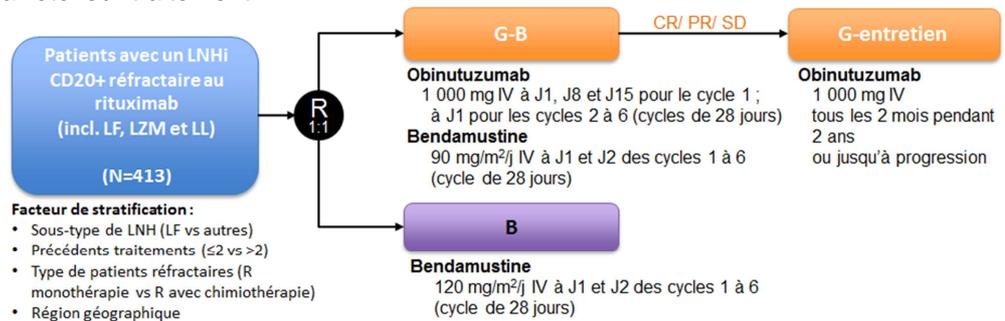
¹⁰ Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17 :1081-93.

<p>Critères d'inclusion principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés d'au moins 18 ans ; - patients avec un LNHi CD20+ confirmé histologiquement ; - patients « réfractaires » à un traitement incluant du rituximab (R), définis par une non-réponse ou une progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du R (monothérapie ou en association à une chimiothérapie), incluant : <ul style="list-style-type: none"> o patient avec une progression de la maladie alors qu'il est traité par R en monothérapie (au moins un cycle complet), par R+chimio (au moins un cycle complet) ou par R en entretien (au moins une dose complète) o patient sans réponse clinique (PR ou CR) à un traitement incluant du R après au moins 4 doses de R ou 4 cycles de R+chimio o patient en rechute (après avoir obtenu une réponse clinique) dans les 6 mois d'un traitement par R en monothérapie (après au moins 4 doses de R) ou avec R+chimio (après au moins 4 cycles) o patient ayant été « réfractaire » à un traitement antérieur contenant du R quel qu'il soit (pas seulement la dernière ligne de traitement contenant du R) - patients précédemment traités avec un maximum de 4 traitements distincts à base de chimiothérapies ; - patients avec au moins une lésion mesurable (> 1,5 cm évalué par tomographie) ; - patients avec un score ECOG de 0, 1 ou 2.
<p>Critères de non inclusion principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - traitement antérieur par un anticorps monoclonal (à l'exception des anti-CD20 au cours des 3 mois précédant le début du cycle 1 de l'étude) ; - traitement antérieur par obinutuzumab ; - traitement par chimiothérapie ou tout autre traitement expérimental reçu au cours des 28 jours précédents le début du cycle 1 ; - radiothérapie au cours des 42 jours précédents le début du cycle 1 ; - traitement antérieur par bendamustine au cours des 2 ans précédant le début du cycle ; - greffe de cellules souches allogéniques ; - patients avec un lymphome du système nerveux central, antécédent de lymphome diffus à grandes cellules B ou preuve histologique de transformation à un lymphome de grade élevé ou diffus à grandes cellules B. - patients présentant des signes de maladies non contrôlées y compris une maladie cardiovasculaire importante ou pulmonaire) - patients présentant des anomalies biologiques prédéfinies au bilan sanguin (créatinine, NFS, ASAT/ALAT, bilirubine)
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Groupe GB-G : Gazyvaro + bendamustine (induction) puis Gazyvaro (entretien)</p> <p>- <u>Induction « GB »</u> <i>Obinutuzumab</i> : 1 000 mg IV à J1, J8 et J15 pour le cycle 1 ; à J1 pour les cycles 2 à 6 (cycles de 28 jours) <i>Bendamustine</i> : 90 mg/m²/j IV à J1 et J2 des cycles 1 à 6 (cycle de 28 jours).</p> <p>- <u>Entretien « G »</u> Pour les patients avec une réponse complète ou partielle ou une maladie stable après l'induction : 1 000 mg IV d'obinutuzumab tous les 2 mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression ;</p> <p>Groupe B : Bendamustine (induction)</p> <p>- Bendamustine : 120 mg/m²/j IV à J1 et J2 des cycles 1 à 6 (cycle de 28 jours)</p> <p>La randomisation (1:1) était stratifiée sur les critères ci-dessous selon une procédure hiérarchique dynamique :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sous-type de LNHi (LF versus autres) ; 2. type de patients réfractaires (R monothérapie versus R avec chimiothérapie) ; 3. traitements antérieurs (≤2 versus >2) ; 4. région géographique.
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>Trois périodes ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - période d'induction : correspondant à la période où les patients reçoivent un traitement par obinutuzumab en association à la bendamustine ou un traitement par

la bendamustine seule

- période d'entretien : correspondant à la période où les patients du groupe GB-G qui ont présenté une réponse complète (RC), partielle (RP), ou une maladie stable à la fin de la période d'induction reçoivent un traitement d'entretien par obinutuzumab en monothérapie

- période de suivi : correspondant à la période de suivi une fois que les patients ont arrêté leur traitement.



B : bendamustine ; CR : réponse complète ; G : obinutuzumab ; IV : intraveineuse ; J : jour ; LF : lymphome folliculaire ; LL : lymphome lymphocytaire ; LNHi : lymphome non hodgkinien indolent ; LZM : lymphome de la zone marginale ; PR : réponse partielle ; R : rituximab ; SD : maladie stable.

Critère de jugement principal

Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) évaluée par un Comité de Revue indépendant (CRI) et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression, d'une rechute ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier). La réponse était évaluée par tomодensitométrie en post-induction, puis tous les 3 mois pendant 2 ans.

Parmi les critères de jugement secondaires

- **PFS évaluée par les investigateurs**
- **Meilleure réponse globale (BOR) et réponse complète (CR)** observés au cours du traitement et jusqu'à 12 mois après l'instauration du traitement (évalués par le CRI et par les investigateurs)
- **Taux de réponse complète (RC) et taux de réponse globale (ORR =RC + réponse partielle)** évalués à la fin de l'induction (évalués par le CRI et par les investigateurs)
- **Survie globale (OS)** définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès du patient quelle que soit la cause.
- **Survie sans maladie (DFS)** évaluée chez les patients avec une CR pour meilleure réponse. Définie comme le délai entre la documentation d'une CR jusqu'à la rechute ou le décès du patient quelle que soit la cause (évalué par le CRI)
- **Durée de la réponse (DoR)** définie comme le délai entre la documentation d'une RP ou d'une RC comme meilleure réponse, jusqu'à une progression/rechute ou le décès quelle que soit la cause (évalué par le CRI)
- **Consommation des ressources médicales** : nombre d'hospitalisations liées à un événement indésirable, type de traitements ultérieurs, procédure médicale et chirurgicale.
- **Questionnaire FACT-Lym**
- **Qualité de vie évaluée** par le score EQ-5D

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé afin de mettre en évidence une amélioration de la PFS de 43% c'est à dire une augmentation médiane de 9,3 mois à 13,3 mois (+ 4 mois) grâce à l'ajout de l'obinutuzumab à la bendamustine suivi par obinutuzumab en entretien rapport à la bendamustine seule en induction. Pour détecter un HR de 0,7 sur la PFS, 260 événements évalués par le CRI ont été jugés nécessaires pour atteindre une puissance de 80% à un risque alpha bilatéral de 5%. Un total de 410 patients devait donc être inclus sur une période de 54 mois et suivi pendant une période supplémentaire de 23 mois.

Analyse statistique

Deux analyses intermédiaires de la PFS et une analyse finale étaient prévues au protocole. La première analyse intermédiaire (futilité) était prévue après la survenue de 100 événements et la deuxième (futilité + efficacité) après la survenue de 170 événements (65% du total des événements attendus). Le seuil de significativité de la

1^{ère} analyse intermédiaire était de 0,0009 et de la 2^{ème} de 0,015.

Afin de prendre en compte les analyses intermédiaires et de contrôler l'inflation du risque alpha, la méthode de O'Brien-Fleming avec approximation de Lan-DeMets a été utilisée.

La 2^{ème} analyse intermédiaire de la PFS a été considérée comme l'analyse finale car l'objectif principal avait déjà été atteint.

A noter qu'une analyse intermédiaire de l'OS était prévue lors de l'analyse principale de la PFS ; l'analyse finale était prévue après la survenue de 226 décès.

La PFS était analysée par un test de log-rank stratifié selon les 3 premiers critères de stratification de la randomisation (sous-type de LNHi, type de patients réfractaires et nombre de traitements antérieurs). L'origine géographique n'était pas un critère de stratification des analyses d'efficacité. Le HR et son IC_{95%} étaient calculés par un modèle de régression de Cox.

Les tests pour les critères secondaires d'efficacité étaient réalisés de manière hiérarchique séquentielle avec un seuil bilatéral de significativité de 5% :

- 1) PFS évaluée par les investigateurs ;
- 2) Meilleure réponse globale observée au cours des 12 mois suivant l'initiation du traitement (évaluée par le CRI) ;
- 3) Réponse complète (CR) au cours des 12 mois suivant l'initiation du traitement (évaluée par le CRI) ;
- 4) Survie globale (OS).

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés.

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement par obinutuzumab ou bendamustine (population de tolérance).

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial (septembre 2009) a été modifié en décembre 2009 (amendement 2) alors qu'aucun patient n'avait été inclus de façon à augmenter la dose de bendamustine dans le groupe B de 90 mg/m² à 120 mg/m² suite à une recommandation de la FDA.

La version 3 du protocole (juillet 2010) a modifié les critères d'inclusion/non inclusion en précisant que le statut réfractaire au rituximab concernait non seulement la dernière ligne de traitement reçu mais aussi les lignes antérieures. A également été ajouté en critère de non inclusion les antécédents de traitement par bendamustine.

La version 8 (décembre 2013) a modifié le protocole pour permettre une augmentation du nombre de patients à inclure de 360 à 410 suite à l'observation d'un taux d'événements de PFS plus faibles que prévu.

Résultats

Effectif de l'étude

La population randomisée correspondant à la population ITT pour l'analyse de l'efficacité était de :

- 194 patients dans le groupe GB-G,
- 202 patients dans le groupe B.

A la date de la deuxième analyse intermédiaire¹¹, le 1^{er} septembre 2014 (suivi médian des patients de 20,3 mois dans le groupe B et de 21,9 mois dans le groupe GB-G), 141 patients (70%) du groupe B et 149 patients (77%) du groupe GB-G était encore sous traitement ou dans la période de suivi.

¹¹ Cette analyse a été considérée comme l'analyse finale car l'objectif principal avait déjà été atteint.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. tableaux 1 et 2)

La majorité des patients inclus était des hommes (58,4% dans le groupe B et 56,7% dans le groupe GB-G). L'âge médian était de 63 ans et le diagnostic majoritaire le LF quel que soit le groupe (n=321; 81,1%). La majorité des patients (80%) étaient au stade Ann Arbor III ou IV.

L'ensemble des caractéristiques sur les facteurs pronostiques de la maladie était comparable entre les groupes à l'exception d'une proportion plus élevée de patients avec un envahissement extranodal dans le groupe GB-G (55,2% versus 48,8%).

Le temps médian depuis le diagnostic initial était de 3 ans et tous les patients avaient reçu un traitement antérieur à base de rituximab, conformément aux critères d'inclusion. Le nombre médian de traitements antérieurs était 2 (compris entre 1 et 10).

Un total de 81,2% (n=164) des patients dans le groupe B et 75,8% (n=147) dans le groupe GB-G était considéré comme «double réfractaires», c'est-à-dire également réfractaires à un agent alkylant.

Plus de 90% (n=365) des patients étaient réfractaires ou en rechute au dernier traitement reçu (187 et 178 patients dans le groupe B et le groupe GB-G respectivement).

Chez ces patients :

- 13,4% (n=49) étaient réfractaires à la monothérapie par rituximab ;
- 30,1% (n=110) des patients étaient réfractaires au rituximab en association à la chimiothérapie dans le cadre d'un traitement d'induction ;
- 51,8% (n=189) étaient réfractaires au traitement d'entretien par rituximab.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients du sous-groupe « lymphome folliculaire » étaient comparables aux caractéristiques des patients de la population ITT.

Tableau 1 : Etude GADOLIN – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe B N=202	Groupe GB-G N=194	Total N=396
Age, année			
Moyenne ± ET	61,9 ± 11,4	61,9 ± 11,3	61,9 ± 11,4
Médiane	63,0	63,0	63,0
Min.-max.	21 - 87	34 - 87	21 - 87
Age, classe d'âge			
< 65 ans	111 (55,0)	109 (56,2)	220 (55,6)
≥ 65 ans	91 (45,0)	85 (43,8)	176 (44,4)
Sous-type LNHi			
Folliculaire	166 (82,2)	155 (79,9)	321 (81,1)
Non folliculaire	36 (17,8)	39 (20,1)	75 (18,9)
Traitements antérieurs			
≤ 2	158 (78,2)	154 (79,4)	312 (78,8)
> 2	44 (21,8)	40 (20,6)	84 (21,2)
Type de patients réfractaires			
Rituximab monothérapie	45 (22,3)	38 (19,6)	83 (21,0)
Rituximab avec chimiothérapie	157 (77,7)	156 (80,4)	313 (79,0)
Région géographique			
Europe orientale et Proche-Orient	26 (12,9)	26 (13,4)	52 (13,1)
Europe occidentale	91 (45,0)	89 (45,9)	180 (45,5)
Amérique du Nord et Centrale et région caribéenne	85 (42,1)	79 (40,7)	164 (41,4)
Score ECOG à la <i>baseline</i>, n (%)			
n _{évalué}	199	194	393
0-1	190 (95,5)	185 (95,4)	375 (95,4)
2	9 (4,5)	9 (4,6)	18 (4,6)
Stade Ann Arbor au diagnostic, n(%)			
n _{évalué}	201	194	395
I	12 (6,0)	10 (5,2)	22 (5,6)
II	19 (9,5)	16 (8,2)	35 (8,9)
III	53 (26,4)	38 (19,6)	91 (23,0)

	Groupe B N=202	Groupe GB-G N=194	Total N=396
IV	106 (52,7)	117 (60,3)	223 (56,5)
Inconnu	11 (5,5)	13 (6,7)	24 (6,1)
Score FLIPI pour les patients avec un LF, n(%)			
<i>n</i> _{évalué}	165	155	320
Faible (0,1)	34 (20,6)	42 (27,1)	76 (23,8)
Intermédiaire (2)	58 (35,2)	47 (30,3)	105 (32,8)
Elevé (≥ 3)	67 (40,6)	60 (38,7)	127 (39,7)
Inconnu	6 (3,6)	6 (3,9)	12 (3,8)
Envahissement de la moelle osseuse à la baseline, n(%)			
<i>n</i> _{évalué}	188	187	375
Oui	69 (36,7)	60 (32,1)	129 (34,4)
Non	113 (60,1)	115 (61,5)	228 (60,8)
Indéterminé par la morphologie mais résultat négatif par immunohistochimie	4 (2,1)	1 (0,5)	5 (1,3)
Echantillon insuffisant pour l'évaluation	0	7 (3,7)	7 (1,9)
Autre	2 (1,1)	4 (2,1)	6 (1,6)
Envahissement extra-ganglionnaire, n(%)			
<i>n</i> _{évalué}	201	194	395
Oui	98 (48,8)	107 (55,2)	205 (51,9)
Non	90 (44,8)	76 (39,2)	166 (42,0)
Inconnu	13 (6,5)	11 (5,7)	24 (6,1)
Délai entre le diagnostic et la randomisation, années			
Moyenne \pm ET	4,20 \pm 3,96	4,24 \pm 4,22	4,22 \pm 4,09
Médiane	3,03	3,10	3,09
Min.-max.	0,3 - 29,9	0,3 - 32,1	0,3 - 32,1
Nombre de traitements antérieurs reçus			
Moyenne \pm ET	1,91 \pm 1,03	1,85 \pm 1,13	1,88 \pm 1,08
Médiane	2,00	2,00	2,00
Min.-max	1,0 - 7,0	1,0 - 10,0	1,0 - 10,0

Tableau 2 : Etude GADOLIN – Traitements antérieurs reçus par les patients

	Groupe B N=202	Groupe GB-G N=194	Total N=396
Nombre de patients réfractaires ou en rechute au dernier traitement reçu, n(%)	187 (92,5%)	178 (92%)	365 (92%)
Rituximab en monothérapie	28 (15%)	21 (11,8%)	49 (13,4%)
Rituximab + chimiothérapie (induction)	55 (29,4%)	55 (30,9%)	110 (30,1%)
R-CHOP	18 (32,7%)	19 (34,5%)	37 (33,6%)
R-CVP	16 (29,1%)	14 (25,5%)	30 (27,3%)
R-Bendamustine	-	-	-
R-autres	21 (38,2%)	22 (40%)	43 (39,1%)
Rituximab en entretien	92 (49,2%)	97 (54%)	189 (51,8%)
Chimiothérapie seule	12 (6,4%)	5 (2,8%)	17 (4,7%)

Critère de jugement principal : survie sans progression/PFS (évaluée par le CRI)

La 2^{ème} analyse intermédiaire de la PFS, réalisée le 1^{er} septembre 2014, a été considérée comme l'analyse finale car l'objectif principal de l'étude a été atteint.

A cette date, la médiane de PFS a été de 14,9 mois dans le groupe B et non atteinte dans le groupe GB-G (HR=0,55 ; IC_{95%} [0,40 ; 0,74] ; p=0,0001). Les résultats dans le sous-groupe de patients ayant un LF étaient similaires (HR=0,48 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,68] ; p<0,0001).

Tableau 3 : Etude GADOLIN – Critère de jugement principal (PFS évaluée par le CRI)

	Population ITT N=396		Sous-groupe patients avec un LF N=321	
	Groupe B N=202	Groupe GB-G N=194	Groupe B N=166	Groupe GB-G N=155
PFS				
Nombre d'événements, n(%)	104 (51,5)	71 (36,6)	90 (54,2)	54 (34,8)
Décès, n	9	11	7	8
Progression, n	95	60	83	46
Médiane de PFS (mois) [IC₉₅]	14,9 [12,8 ; 16,6]	NE [22,5 ; NE]	13,8 [11,4 ; 16,2]	NE [22,5 ; NE]
Min.-max.	0,0 - 46,5	0,0 - 48,5	0,0 - 46,5	0,0 - 48,5
HR [IC₉₅]	0,55 [0,40 ; 0,74]		0,48 [0,34 ; 0,68]	
p (log-rank)	0,0001		< 0,0001	

Les analyses en sous-groupe prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec ceux observés dans la population en ITT sauf dans 3 sous-groupes où la différence observée n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes de traitement :

- patients ayant un LNHi de type non folliculaire, n=75/396 (HR=0,94 ; IC_{95%} [0,46 ; 1,90] ; NS)
- patients ayant reçu plus de 2 traitements antérieurs, n=84/396 (HR=0,80 ; IC_{95%} [0,43 ; 1,48] ; NS)
- patients issus de l'Europe de l'Est, n=52/396 (HR=0,92 ; IC_{95%} [0,43 ; 2] ; NS)
- et issus patients issus de l'Europe de l'Ouest, n=180/396 (HR=0,68 ; IC_{95%} [0,44 ; 1,05] ; NS)

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- Survie sans progression/PFS (évaluée par les investigateurs)

Au 1^{er} septembre 2014, la médiane de PFS a été de 14 mois dans le groupe B et de 29,2 mois dans le groupe GB-G, soit un gain absolu de + 15,2 mois (HR=0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,70] ; p<0,0001).

- Meilleure réponse globale et réponse complète au cours du traitement et jusqu'à 12 mois après l'instauration du traitement (évaluation par le CRI)

Au 1^{er} septembre 2014, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le taux de patients présentant une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse observée : 76,6% (151/197) dans le groupe B versus 78,6% (151/192) dans le groupe GB-G (NS).

Aucune différence n'a été observée sur le taux de patients présentant une réponse complète (CR) pour meilleure réponse observée : 17,3% (34/197) dans le groupe B versus 16,7% (32/192) dans le groupe GB-G (NS).

- Survie globale/OS (évaluée par les investigateurs)

Les résultats sur l'OS ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire dans la mesure où aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur le critère de jugement précédent, conformément à l'approche hiérarchique proposée dans l'analyse statistique.

Au 1^{er} septembre 2014, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes compte tenu du faible nombre d'événements : 20,3% de décès (n=41) dans le groupe B et 17,5% (n=34) dans le groupe GB-G.

En mai 2015, après un suivi médian de 25,3 mois dans le groupe GB-G et de 24,5 mois dans le groupe B (soit un suivi médian supplémentaire d'environ + 4 mois), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte : 26,8% (n=56) de décès dans le groupe B et 20,6% (n=42) dans le groupe GB-G. Une nouvelle mise à jour au 1^{er} avril 2016 a été déposée par le laboratoire ; elle n'est pas détaillée dans la mesure où elle n'a pas fait l'objet d'un rapport d'étude actualisé ni d'une publication.

- Qualité de vie questionnaire FACT-Lym et du score de qualité de vie EQ-5D

En raison du caractère ouvert de l'étude d'une part, et de l'analyse statistique des critères secondaires de jugement réalisée selon une méthodologie hiérarchique séquentielle, les données de qualité de vie ne sont exploratoires et non détaillées.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude GADOLIN

Les données de tolérance de l'étude de phase III (GADOLIN) sont issues de l'analyse réalisée le 1^{er} mai 2015.

Pour rappel, la durée de traitement était différente dans les 2 groupes : 6 mois dans le groupe B (6 cycles de bendamustine) et 2,5 ans dans le groupe GB-G (6 cycles de bendamustine + obinutuzumab, suivi par obinutuzumab en entretien).

La dose totale de bendamustine prévue dans chaque groupe de traitement était différente : 1 080 mg/m² dans le groupe GB-G et 1 440 mg/m² dans le groupe B. Le choix d'utiliser une dose de bendamustine inférieure à celle prévue par le RCP (120 mg) est basé sur la toxicité potentialisée lors des associations.

Exposition au traitement

Au 1^{er} mai 2015, soit après un suivi médian de 25,3 mois dans le groupe GB-G et de 24,5 mois dans le groupe B, 75,5% (n=154) des patients du groupe GB-G avaient débuté le traitement d'entretien parmi lesquels 29 étaient encore sous traitement.

Au total, 78,3% (n=159/203) des patients du groupe GB-G et 71,7% (n=147/205) des patients du groupe B ont reçu l'ensemble des cycles de bendamustine prévus au protocole dans le cadre de l'induction (avec une médiane de 12 doses). Par ailleurs, 81,9% (n=167/204) des patients du groupe GB-G ont reçu l'ensemble des cycles d'obinutuzumab programmés dans le cadre de l'induction et 32,5 % (n=50/154) dans le cadre du traitement d'entretien. Le nombre médian de doses injectées d'obinutuzumab en phase d'entretien a été de 7.

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à une modification de la dose était de 48,5% (99/204) dans le groupe GB-G et 42% (86/205) dans le groupe B.

La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, quel qu'il soit, a été de 19,1% (39/204) dans le groupe GB-G et de 16,6% (34/205) dans le groupe B.

Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (47,5% des patients du groupe GB-G versus 61,1% des patients du groupe B), les réactions à la perfusion (61,3% versus 57,6%), les neutropénies (29,9% versus 28,8%) et les diarrhées (22,1% versus 27,8%).

Evénements indésirables de grade ≥ 3

Au cours de l'étude, la proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3-5 ont été de 69,1% dans le groupe GB-G et de 64,4% dans le groupe B. Les EI de grade 3-5 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ dans l'un des 2 groupes de traitement) ont été :

- neutropénies : 33,3% dans le groupe GB-G versus 26,8% dans le groupe B ;
- infections : 19,6% versus 18,5% ;
- thrombopénies : 10,8% versus 15,6% ;
- réactions liées à la perfusion: 8,8% versus 3,4% ;
- troubles cardiaques : 4,4% versus 1,5%

Evénements indésirables graves (EIG)

Au cours de l'étude, 41,2% (84/204) des patients du groupe GB-G et 35,6% (73/205) des patients du groupe B ont présenté au moins un EIG. Ces EIG sont survenus principalement durant la phase d'induction (28,5% dans le groupe GB-G et 21,5% dans le groupe B versus 13% durant la période d'entretien). Les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ dans l'un des 2 groupes de traitement) ont été :

- neutropénie fébrile : 4,9% dans le groupe GB-G versus 2,9% dans le groupe B ;

- neutropénie : 2,9% versus 0,5% ;
- pneumonie : 2,5% versus 5,9% ;
- réactions liées à la perfusion: 3,4% versus 1,5% ;
- fièvre: 2,9% versus 0,5%

Décès

D'après l'EPAR, 34/194 (17,5%) des patients du groupe GB-G et 41/198 des patients (20,7%) du groupe B sont décédés durant l'étude. La principale cause de décès était la progression de la maladie (13,2% versus 21% respectivement). Vingt-huit décès (n=28) ont été associés aux événements indésirables : 7,4% (n=15) dans le groupe GB-G et 6,3% (n=13) dans le groupe B. Quel que soit le groupe de l'étude, les EI ayant conduit au décès ont été principalement des infections (n=5 dans le groupe GB-G versus 7 dans le groupe B) et les tumeurs secondaires (n=5 dans le groupe GB-G versus 3 dans le groupe B).

Evénements indésirables d'intérêt particulier

- neutropénie : l'incidence a été plus élevée dans le groupe GB-G (37,6% versus 31,8). Des cas de neutropénie prolongée (3% dans le groupe GB-G) et de neutropénie tardive (7 % dans le groupe GB-G) ont été rapportés.
- infections : l'incidence a été plus élevée dans le groupe GB-G (65,5%) par rapport au groupe B (55,6%). Chaque groupe avait une proportion similaire d'infections de grade 3-5, d'infections graves et d'infections mortelles.
- troubles cardiaques : l'incidence a été plus élevée dans le groupe GB-G par rapport au groupe B (11,3% versus 5,6%) avec principalement des insuffisances cardiaques (2,1% versus 0%), tachycardie (2,1% versus 1%), bradycardie (1,5% versus 0%) et fibrillation auriculaire (2,1% versus 1%).
- perforation gastro intestinale : deux patients du groupe GB-G (1,0%) ont présenté 3 événements à type de perforations gastro-intestinales (2 EI de grade 2 et un EI de grade 3). Un des événements a été considéré comme grave et a conduit à l'interruption du traitement. Aucun patient du groupe B n'a présenté de perforation intestinale.

Le profil d'effets indésirables dans le sous-groupe des patients atteints de LF a été cohérent avec celui de la population générale atteinte de LNHi.

8.2.2 Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques européen de GAZYVARO prévoit le suivi des risques importants suivants :

- Risques identifiés comme importants : réactions liées à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, thrombopénie, neutropénie, neutropénie tardive et prolongée, déplétion prolongée des lymphocytes B, infections, réactivation d'hépatite B, leucoencéphalopathie multifocale progressive, aggravation de pathologies cardiaques préexistantes, perforations gastro-intestinales
- Risques potentiels importants : altération de la réponse immunitaire, immunogénicité, tumeurs malignes secondaires, glomérulonephrite à médiation immunitaire (sans précision sur l'origine)
- Informations manquantes : utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, utilisation chez l'enfant

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP précise que « dans l'étude GAO4753g, les patients du groupe bendamustine (B) ont reçu pendant 6 mois un traitement d'induction uniquement, tandis que les patients du groupe Gazyvaro plus bendamustine (G+B) ont continué à recevoir Gazyvaro en traitement d'entretien.

Pendant la période d'entretien de l'étude GAO4753g, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : toux (15 %), infections des voies respiratoires supérieures (12 %), neutropénie (11 %), sinusite (10 %), diarrhée (8 %), réactions liées à la perfusion (8 %), nausées (8 %), fatigue

(8 %), bronchite (7 %), arthralgies (7 %), fièvre (6 %), rhinopharyngite (6 %) et infections urinaires (6 %). Les effets indésirables de grade 3 à 5 les plus fréquents ont été les suivants : neutropénie (10 %), anémie (1 %), neutropénie fébrile (1 %), thrombopénie (1 %), sepsis (1 %), infections des voies respiratoires supérieures (1 %) et infections urinaires (1 %). »

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité de la stratégie thérapeutique comprenant un traitement d'induction par obinutuzumab + bendamustine suivi par un traitement d'entretien par obinutuzumab a été comparée à un traitement d'induction par bendamustine seule dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, réalisée chez 396 patients ayant un LNHi en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab (étude GADOLIN).

Efficacité

Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction soit par la bendamustine seule (groupe B, n=202) soit par l'association obinutuzumab + bendamustine (groupe GB-G ; n=194) pendant 6 cycles de 28 jours. A la fin de la période d'induction, les patients du groupe GB-G présentant une réponse complète, partielle ou une maladie stable ont continué à recevoir obinutuzumab en monothérapie pendant 2 ans dans le cadre d'un traitement d'entretien.

La bendamustine a été administrée à la dose de 90 mg/m²/jour dans le groupe GB-G et à 120 mg/m²/jour dans le groupe B.

Les patients inclus présentaient très majoritairement un diagnostic de lymphome folliculaire (81,1%, n=321/396). L'AMM n'a été validée que dans ce sous-groupe.

L'âge médian était de 63 ans et la majorité des patients (80%) était au stade Ann Arbor III ou IV. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur à base de rituximab, et le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (compris entre 1 et 10).

Plus de 90% (n=365) des patients étaient réfractaires ou en rechute au dernier traitement reçu à base de rituximab : 13,4% (n=49) étaient réfractaires rituximab en monothérapie, 30,1% (n=110) étaient réfractaires au rituximab + chimiothérapie dans le cadre d'un traitement d'induction et 51,8% (n=189) étaient réfractaires au traitement d'entretien par rituximab.

Après un suivi médian de 21 mois, l'étude GADOLIN a démontré la supériorité, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), de la stratégie comprenant une induction par bendamustine + obinutuzumab suivi par un traitement d'entretien par obinutuzumab par rapport à un traitement d'induction par bendamustine seule. La médiane de PFS a été de 14,9 mois dans le groupe B et non atteinte dans le groupe GB-G (HR=0,55 ; IC_{95%} [0,40 ; 0,74] ; p=0,0001). Les résultats dans le sous-groupe de patients ayant un LF étaient comparables (HR=0,48 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,68] ; p<0,0001).

Les résultats sur la PFS, évaluée par les investigateurs (critère de jugement secondaire) sont cohérents (médiane de PFS de 14 mois dans le groupe B et de 29,2 mois dans le groupe GB-G, soit un gain absolu de + 15,2 mois ; HR=0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,70] ; p<0,0001) dans la population totale de l'étude.

Ces données sont issues de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole, qui a été considérée comme étant l'analyse finale (avec une méthodologie de contrôle de l'inflation du risque alpha).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le taux de patients présentant une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse observée (76,6% dans le groupe B versus 78,6% dans le groupe GB-G, NS). Dans la mesure où les critères de jugement ont été hiérarchisés *a priori* dans le protocole, il n'est pas possible de conclure sur les autres critères de jugement secondaires et notamment sur la survie globale. A titre exploratoire, la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes au 1^{er} septembre 2014 compte tenu du faible nombre d'événements. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'évaluation de la qualité de vie dans cette étude réalisée en ouvert.

Tolérance

Au 1^{er} mai 2015, 75,5% (n=154) des patients du groupe GB-G avaient débuté le traitement d'entretien après l'induction parmi lesquels 29 étaient encore sous traitement. La proportion de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, quel qu'il soit, était de 19,1% (39/204) dans le groupe GB-G et de 16,6% (34/205) dans le groupe B. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (47,5% des patients du groupe GB-G et 61,1% des patients du groupe B), les réactions à la perfusion (61,3% versus 57,6% respectivement), les neutropénies (29,9% versus 28,8%) et les diarrhées (22,1% versus 27,8%).

Bien que les données de suivi de tolérance soient limitées dans le LF, la nature, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient conformes au profil de tolérance observé chez les patients atteints de LLC.

Discussion

La Commission considère que le schéma de l'étude GADOLIN est critiquable car il ne permet que de comparer deux stratégies thérapeutiques entre elles (GB-G versus B) et non de déterminer l'effet supplémentaire de l'ajout de GAZYVARO par rapport à la bendamustine seule en induction. On ne peut également savoir si l'effet observé sur la réduction du risque de progression, de rechute ou de décès de 45% dans le groupe GB-G est porté par l'induction, l'entretien ou les deux. Il aurait été souhaitable de pouvoir évaluer l'effet propre de l'ajout de GAZYVARO en induction par rapport à la bendamustine seule, puis d'évaluer, dans un second temps, l'effet propre de l'entretien par GAZYVARO versus un comparateur laissé au choix de l'investigateur.

La Commission souligne que le choix du comparateur (bendamustine seule), sans association au rituximab, bien que recommandé par l'ESMO et disposant d'une AMM, est discutable et ne fait pas l'objet d'un consensus en France. En effet, d'après l'avis d'experts français, une induction par rituximab + bendamustine, notamment chez les patients en rechute ou réfractaires à un traitement par rituximab en entretien lors de l'inclusion était envisageable (51,8%). En ce sens également, le choix de la bendamustine seule en induction, sans poursuite par un traitement d'entretien est discutable. L'ajout d'un traitement d'entretien par rituximab aurait pu être envisagé, notamment chez environ 1/3 des patients (30%) qui étaient en rechute ou réfractaires à un traitement d'induction par rituximab + chimiothérapie dans les 6 mois d'après l'ESMO. Une autogreffe ou une allogreffe de cellules souches était également possible dans le groupe comparateur puisque 55% de patients avaient moins de 65 ans et pas de comorbidités (cf. critères de non inclusion).

La Commission considère que le choix du comparateur donne vraisemblablement un avantage au groupe GAZYVARO ; de ce fait, la transposabilité des résultats de l'étude GADOLIN à la pratique française n'est pas assurée.

Par ailleurs, la Commission souligne les réserves méthodologiques suivantes :

- 10% (27/396) des patients inclus étaient réfractaires ou en rechute au rituximab dans leur antécédents de traitement et non dans le cadre de la dernière ligne de traitement reçue avant l'inclusion ;
- la survie globale a été choisie comme 3^{ème} critère de jugement secondaire selon une approche hiérarchique séquentielle. Dans la mesure où les résultats sur le 2^{ème} critère de jugement secondaire (meilleure réponse) n'ont pas été statistiquement significatifs lors de l'analyse principale, l'étude GADOLIN ne permettra pas de démontrer statistiquement un effet de la stratégie induction + entretien versus induction seule sur la survie globale.
- une éventuelle différence d'effet (interaction quantitative) pourrait être discutée selon la zone géographique considérée sur le critère de jugement principal (PFS) (résultat du test d'interaction non disponible). On ne saurait ainsi exclure l'hypothèse d'une différence d'effet entre les patients d'Amérique du Nord et les patients Européens, mais toute interprétation fiable de cette éventuelle interaction reste a posteriori impossible à effectuer.

En raison de ces réserves, la Commission ne peut quantifier l'apport supplémentaire apporté par GAZYVARO. GAZYVARO n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire indique une extension d'indication de GAZYVARO en association à une chimiothérapie, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO chez les patients atteints de lymphome folliculaire n'ayant jamais été précédemment traités.

Par ailleurs, l'EPAR mentionne 4 études en cours :

- étude BO21004 (étude CLL11) qui compare l'efficacité de l'association obinutuzumab + chlorambucil à l'association rituximab + chlorambucil ou chlorambucil en monothérapie en 1ère ligne de traitement de la LLC chez des patients ayant des comorbidités.
- étude BO21005 (étude GOYA) qui compare l'efficacité de l'obinutuzumab + CHOP versus rituximab + CHOP en 1ère ligne de traitement un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.
- étude BO21223 (étude GALLIUM) qui compare l'efficacité de association obinutuzumab + chimiothérapie versus rituximab + chimiothérapie, suivi par un traitement d'entretien par rituximab ou obinutuzumab en 1ère ligne de traitement de LNHi
- étude MO28543 (étude GREEN) qui évalue la tolérance de l'obinutuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie chez des patients présentant une LLC.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement, d'après les recommandations nationales⁵ et internationales^{6,7,9}, les patients avec une masse tumorale importante et maladie disséminée reçoivent une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). Les patients asymptomatiques sans forte masse tumorale avec une maladie non disséminée (20 à 30% des cas) relèvent d'une surveillance régulière.

En cas de non réponse ou de progression, un protocole de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement de première ligne reçu, du type et de la durée de la rémission et de la dissémination de la maladie.

D'après les recommandations de la SFH 2009⁵, différentes options sont discutées : rituximab en monothérapie, une immuno-chimiothérapie voire une greffe allogénique chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré.

D'après les recommandations de l'ESMO^{6,9}, à un stade disséminé III ou IV, les options thérapeutiques en 2^{ème} ligne et plus sont :

- immuno-chimiothérapie (identiques à celles listées pour la 1^{ère} ligne : R-CHOP, R-CVP et R-benda) incluant un traitement d'entretien par rituximab seul.
- une radio-immunothérapie
- une greffe allogénique chez les sujets de moins de 65 ans et notamment en cas de rechute précoce

Ces recommandations précisent que le rituximab ne doit être ajouté que si le traitement antérieur à base de rituximab avait permis d'atteindre une durée de rémission des patients supérieure à 6 mois et que l'obinutuzumab peut être utilisé.

Les recommandations du NCCN⁶, publiées en 2016, préconisent en 2^{ème} ligne et par ordre de préférence, l'utilisation d'une immuno-chimiothérapie, du rituximab ± lenalidomide, d'une radio-immunothérapie et l'idelalisib. En traitement d'entretien, le NCCN mentionne le rituximab, la greffe de cellules souches et l'obinutuzumab.

A noter que l'idelalisib n'avait pas encore l'AMM dans le LF réfractaire à au moins deux lignes de traitements lors de la publication des recommandations SFH.

D'après l'avis d'experts français, la reprise du rituximab en association à la chimiothérapie, quelle que soit la durée de la rémission de la ligne précédente, peut être proposée. Le rituximab pourra alors être associé à une chimiothérapie à base de sels de platine suivi d'une intensification thérapeutique notamment pour les patients ayant un âge inférieur à 65 ans, ou associé à la bendamustine, ou encore être associé à un protocole « GEMOX » (sels de platine de type oxaliplatine et gemcitabine), notamment chez les sujets plus âgés.

L'absence de consensus sur le retraitement par rituximab en cas d'échec (notamment à un traitement par immunochimiothérapie) est liée à la difficulté à déterminer si la résistance provient du rituximab ou de la chimiothérapie et à l'absence d'étude sur le mécanisme et la réversibilité ou non de l'immunorésistance (contrairement au phénomène de chimiorésistance).

Place de GAZYVARO

GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien, est une stratégie thérapeutique supplémentaire en deuxième ligne et plus chez les patients ayant un LF en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou au cours des 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité, en association à la bendamustine, entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association est important.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
 - de la gravité des lymphomes folliculaires, d'évolution lente et qui mettent en jeu le pronostic vital,
 - du besoin médical qui n'est que partiellement couvert par les alternatives disponibles,
 - du nombre très restreint de patients relevant de l'indication à savoir les patients ayant un lymphome folliculaire réfractaires ou en rechute pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab,
 - de la démonstration de l'impact de GAZYVARO uniquement sur la morbidité dans la stratégie thérapeutique comprenant une induction (bendamustine + GAZYVARO), suivi par d'un traitement d'entretien par GAZYVARO jusqu'à 2 ans,
 - de l'absence d'impact démontré sur la survie globale et la qualité de vie,GAZYVARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuse (greffe de cellules souches).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la stratégie thérapeutique incluant GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de GAZYVARO sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du gain observé sur la survie sans progression en faveur de GAZYVARO en traitement d'induction, en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO par rapport à une induction par bendamustine seule ;
- des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française ;
- des réserves sur le bien-fondé du choix du schéma de l'étude GADOLIN (sans association au rituximab, sans traitement d'entretien), ce qui a pu favoriser le groupe GAZYVARO ;

la Commission considère que GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

Cette stratégie comprend les comparateurs cliniquement pertinents à savoir, les protocoles de chimiothérapies, associés ou non au rituximab, l'idelalisib et la greffe de cellules souches.

010.3 Population cible

La population cible de GAZYVARO dans cette extension d'indication est représentée par les patients atteints de lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.

Selon les derniers chiffres de l'INCA², l'incidence a été estimée à 2 530 nouveaux cas de LF en France en 2012. En considérant que :

- le diagnostic de lymphome folliculaire est posé à un stade I-II selon la classification Ann Arbor dans 10 à 15% des cas⁶. Aussi, entre 2 150 à 2 270 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
- les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, qui représentent entre 20% à 30% des cas (selon avis d'experts), ne relèvent que d'une surveillance régulière. Par conséquent, un traitement serait donc instauré chaque année chez 1 500 à 1 800 patients ;
- Après un traitement par rituximab associé à une polychimiothérapie (R-CHOP) en première ligne de traitement du LF, 20% des patients atteints auraient une rechute dans les 24 mois⁴. Ce pourcentage a également été observé chez des patients ayant un lymphome indolent ou un lymphome des cellules du manteau non prétraité ou en rechute ou réfractaire¹². Sur cette base, environ 5 à 10% des patients (d'après avis d'expert) seraient en rechute/réfractaires dans les 6 mois.

En conclusion, et selon avis d'expert, la population cible de GAZYVARO dans cette indication, en 2^{ème} ligne de traitement et plus serait au maximum de 300 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements :

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

¹² Salles, G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet 2011 ;377, 42–51.