

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GAZYVARO (obinutuzumab), anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humain de type II

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, chez des patients présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose.

L'essentiel

- ▶ GAZYVARO a une AMM 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.
- ▶ Son efficacité a été montrée dans une étude versus rituximab plus chlorambucil (R-Clb) et chlorambucil seul en termes de survie sans progression et de taux de maladie résiduelle, sans toutefois de gain démontré sur la survie globale.
- ▶ En association au chlorambucil, la toxicité de la bithérapie comprenant GAZYVARO était plus élevée que celle comprenant du rituximab. Cette toxicité était principalement hématologique ou liée à des réactions à la perfusion.

Stratégie thérapeutique

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) est 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 + cyclophosphamide [R-FC], ou pentostatine + cyclophosphamide + rituximab). Toutefois, les données 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 2011 préconisent l'utilisation du chlorambucil ou de la bendamustine pour les patients avec comorbidités. Les recommandations américaines de 2014 préconisent dans cette situation une des options suivantes :

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

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

Données cliniques

- Une étude 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 à comparer le 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]). 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 différé entre les deux 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 différé entre les deux groupes.

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 ($p=0,0001$).

Du fait d'un nombre important de données manquantes, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'évaluation de la qualité de vie dans cette étude.

- Les principaux événements indésirables de grades > 3 notés lors de la comparaison de la bithérapie par GAZYVARO versus chlorambucil seul ont été des atteintes hématologiques (neutropénies : 35% versus 16%; thrombocytopénie : 11% versus 6%) et des réactions liées à la perfusion (21% versus aucun cas).
- 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%).

Conditions de prescription

Réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GAZYVARO est important. GAZYVARO + chlorambucil apportent une amélioration du service médical rendu** modérée (niveau 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 février 2015 (CT-13872) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».