

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GAZYVARO (obinutuzumab), anticorps monoclonal

Pas d'avantage clinique démontré, en association à la bendamustine en induction suivi d'un traitement d'entretien, 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.

L'essentiel

- ▶ GAZYVARO a désormais l'AMM dans le cadre d'une stratégie thérapeutique chez les patients ayant un lymphome folliculaire (LF), en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.
- ▶ La stratégie thérapeutique GAZYVARO + bendamustine (induction) suivi par un traitement d'entretien par GAZYVARO a amélioré la survie sans progression des patients par rapport à un traitement par bendamustine seule chez les patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent en rechute précoce et chez les patients ayant un lymphome folliculaire.
- ▶ Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée.
- ▶ Plusieurs réserves ont été émises sur le schéma de l'étude dont la conception a pu favoriser le groupe GAZYVARO par rapport à la bendamustine.

Indication préexistante*

GAZYVARO a déjà l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la rechute d'un LF dépend notamment du traitement de(s) ligne(s) de traitement précédemment reçue(s), du type et de la durée de la rémission et de la dissémination de la maladie. D'après les recommandations européennes, les options thérapeutiques sont la chimiothérapie, l'immuno-chimiothérapie, la radio-immunothérapie et la greffe allogénique de cellules souches chez les sujets éligibles. Le rituximab ne doit être ajouté que si le traitement antérieur à base de rituximab a permis d'atteindre une durée de rémission des patients supérieure à 6 mois et que l'obinutuzumab peut être utilisé.

D'après les recommandations américaines, par ordre de préférence, il est recommandé d'utiliser une immuno-chimiothérapie, rituximab ± lenalidomide, radio-immunothérapie et l'idelalisib. En traitement d'entretien, le rituximab, la greffe de cellules souches et l'obinutuzumab peuvent être utilisés.

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, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur le retraitement par rituximab en cas d'échec.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien, est une stratégie thérapeutique supplémentaire $\geq 2^{\circ}$ ligne 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.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a comparé 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 tous les deux mois pendant 2 ans ou jusqu'à progression dans le cadre d'un traitement d'entretien. Les patients du groupe B n'ont pas reçu de 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.
Un total de 396 patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab a été inclus. Un total de 81% des patients inclus présentaient un LF. L'AMM n'a été octroyée que dans ce sous-groupe.
- Après un suivi médian de 21 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 14,9 mois dans le groupe induction par bendamustine seule et non atteinte dans le groupe induction par bendamustine + obinutuzumab suivi par un traitement d'entretien par obinutuzumab (HR=0,55 ; IC95% [0,40 ; 0,74]; p=0,0001). Les résultats dans le sous-groupe de patients ayant un LF ont été comparables (HR=0,48 ; IC95% [0,34 ; 0,68] ; p<0,0001).
- 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 et notamment sur la survie globale.
- Le schéma de l'étude 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
- Bien que les données de suivi de tolérance soient limitées dans le LF, la nature, la fréquence et la gravité des effets indésirables ont été conformes au profil de tolérance observé chez les patients atteints de LLC.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes d'hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO est important.
- GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.
- Avis favorable au remboursement 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 8 mars 2017 (CT-15477) 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 »