

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 7 mars 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 mars 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 18 avril 2018.*

obinutuzumab

GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion

B/1, flacon en verre 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 une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO chez les patients répondeurs, est indiqué chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités (voir rubrique 5.1 du RCP).

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration de la supériorité de la stratégie GChimio-G par rapport à RChimio-R en termes de survie sans progression, - des limites méthodologiques de cette démonstration dans la mesure où la survie sans progression a été évaluée par les investigateurs dans une étude en ouvert, - de l'absence de donnée robuste en termes de survie globale dans une maladie d'évolution lente et pour laquelle le schéma méthodologique de l'étude ne permettra pas de disposer de ces données à long terme, - du profil de tolérance globalement plus défavorable que celui des protocoles à base de rituximab avec notamment des effets indésirables cardiaques et infectieux plus nombreux dans le groupe GChimio-G par rapport au groupe RChimio-R : respectivement 13,1% versus 9,7% et 77,3% versus 70%, la Commission considère que GAZYVARO en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au rituximab en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs.
ISP	GAZYVARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les données disponibles, GAZYVARO en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO chez les patients répondeurs, est un traitement de première intention chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	23/07/2014 : AMM initiale (procédure centralisée) 13/06/2016 : extension d'indication : GAZYVARO en association à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez les 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 (avis du 8 mars 2017) 18/09/2017 : extension d'indication faisant l'objet du présent avis
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) L'AMM est associée à un PGR.
Classification ATC	2017 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 la spécialité GAZYVARO 1000 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle extension d'indication en traitement d'induction et d'entretien chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités.

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

Le 13 juin 2016, GAZYVARO, en association à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO a obtenu 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 », correspondant à un traitement de deuxième ligne et plus.

Cette indication a fait l'objet d'un examen par la commission de la Transparence en date du 8 mars 2017¹. GAZYVARO avait obtenu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (comprenant les protocoles de chimiothérapies, associés ou non au rituximab, l'idelalisib et la greffe de cellules souches) compte tenu :

¹ Avis de la Commission du 8 mars 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15477_GAZYVARO_PIC_EI_AvisPostAud_CT15477.pdf [accédé le 04/02/2018]

- 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.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« 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 du RCP).

Lymphome folliculaire (LF)

Gazyvaro associé à une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro chez les patients répondeurs, est indiqué chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités (voir rubrique 5.1 du RCP).

Gazyvaro associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro, est indiqué chez les 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 en association à la chimiothérapie est présentée dans le tableau 3.

Patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités

Induction (en association à la chimiothérapie²)

Gazyvaro doit être administré avec la chimiothérapie de la manière suivante :

- Six cycles de 28 jours en association à la bendamustine² ou,
- Six cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone (CHOP), suivis de 2 cycles supplémentaires de Gazyvaro seul ou,
- Huit cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, vincristine et prednisone/ prednisolone/ méthylprednisolone (CVP).

Entretien

Les patients en réponse complète ou partielle après traitement d'induction par Gazyvaro en association à la chimiothérapie (CHOP ou CVP ou bendamustine) 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 2 ans.

Tableau 3 Lymphome folliculaire : Dose de Gazyvaro à administrer pendant le traitement d'induction, suivi du traitement d'entretien

Cycle	Jour du traitement	Dose de Gazyvaro
Cycle 1	J1	1000 mg
	J8	1000 mg
	J15	1000 mg
Cycles 2 – 6 ou 2–8	J1	1000 mg
Entretien	Tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou	1000 mg

	pendant une durée maximale de 2 ans	
--	--	--

² Voir rubrique 5.1 pour des informations sur la dose de bendamustine

Durée du traitement

Traitement d'induction d'environ 6 mois (six cycles de traitement par Gazyvaro de 28 jours chacun, en cas d'association à la bendamustine, ou huit cycles de traitement par Gazyvaro de 21 jours chacun en cas d'association à CHOP ou CVP), suivi d'un traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans. »

05 BESOIN MEDICAL

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Les LNH agressifs peuvent être distingués 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%)². 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 indolentes ne semble pas dépendre de la précocité du traitement². Les LNHi de stade avancé font l'objet d'une surveillance en absence de symptômes puis un traitement par chimiothérapie sera instauré dès évolution de la maladie ou apparition de symptômes.

En 2012, en France, l'incidence du LF est 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 femme³. 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 ans⁴. Chez les patients ayant une rechute précoce (< 24 mois) suite à un traitement de 1ère ligne par RCHOP (rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone), le taux de survie à 5 ans était de 50%⁵.

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

- 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.

² 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

³ 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

⁴ 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

⁵ 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

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales⁶ et internationales^{7,8} les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, associant rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivie par un traitement d'entretien à base de rituximab. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé pour le traitement des lymphomes folliculaires faibles masses (hors AMM).

Compte tenu des alternatives disponibles, le besoin médical dans cette indication peut être considéré comme partiellement couvert.

⁶ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009.

⁷ 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):v83-v90.

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-celle lymphomas version 7. December 5, 2017

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'indication de GAZYVARO, en première ligne de traitement du lymphome folliculaire, est en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO seul. Actuellement, un second anticorps anti-CD20, MABTHERA (rituximab) est également indiqué dans le lymphome folliculaire en association aux chimiothérapies en première ligne et constitue le comparateur cliniquement pertinent de GAZYVARO. Dans la mesure où les chimiothérapies sont associées aux anti-CD20 dans les deux cas, elles ne peuvent pas être considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents de GAZYVARO.

Nom de spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
MABTHERA IV (rituximab) <i>Roche</i>	Oui	MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ⁹	01/10/2008 (INS)	Important	En traitement du lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une ASMR majeure (niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule	Oui
		MABTHERA en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	18/07/2012 (INS)	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire non précédemment traité, MABTHERA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients répondeurs à un traitement d'induction de première ligne.	Oui

⁹ Ce libellé d'indication a étendu l'utilisation de MABTHERA en association à toute chimiothérapie à la place d'une chimiothérapie CVP. Rappel de l'ancien libellé d'indication du 2 août 2004 : « MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie « CVP » pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ».

Nom de spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
MABTHERA SC (rituximab) <i>Roche</i>	Oui	- MabThera est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités . - MabThera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	09/07/2014 (INS)	Important	La nouvelle formulation sous-cutanée de MABTHERA est un complément de gamme de la formulation intraveineuse de MABTHERA actuellement disponible. En conséquence, MABTHERA, par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à MABTHERA par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).	Oui
TRUXIMA (rituximab) <i>Biogaran</i>	Oui	- Truxima est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités . - Truxima en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	19/04/2017 (INS)	Important	En tant que médicament biosimilaire, TRUXIMA 500 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion.	Oui
RIXATHON (rituximab) <i>Sandoz</i>	Oui	- RIXATHON est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités . - RIXATHON en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.	27/09/2017 (INS)	Important	En tant que médicament biosimilaire, RIXATHON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à son médicament biologique de référence, MABTHERA, solution à diluer pour perfusion.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, EI : extension d'indication, INS : inscription, RI : renouvellement d'inscription, IV : intraveineux, SC : sous-cutané

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Selon les dernières recommandations européennes¹⁰, la greffe de cellules souches autologues ou allogéniques est proposée uniquement aux patients en rechute après une première ligne de traitement avec un anti-CD20 et ne représente donc pas un comparateur non médicamenteux cliniquement pertinent de GAZYVARO.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAZYVARO sont MABTHERA sous forme intra-veineuse et sous-cutanée et ses biosimilaires (TRUXIMA et RIXATHON).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ AMM à l'étranger

Pays	Oui (date)/Non/ en cours	Evaluation	AMM
			Indications et condition(s) particulières
Etats-Unis	Oui (16/11/2017)		« GAZYVA in combination with chemotherapy, followed by GAZYVA monotherapy in patients achieving at least a partial remission, for the treatment of adult patients with previously untreated stage II bulky, III or IV follicular lymphoma. »
Suisse		Evaluation en cours	
Australie			Sans objet

➤ Prise en charge à l'étranger :

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Evaluation en cours	Sans objet
Belgique		
Espagne		
Italie		
Pays-Bas		
Royaume-Uni		

¹⁰ 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:v83-v90.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'extension d'indication de GAZYVARO, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III comparative (GALLIUM - BO21223¹¹) analysée ci-après.

08.1 Efficacité

L'étude GALLIUM est une étude de phase III ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de l'obinutuzumab en association aux chimiothérapies (CHOP, CVP ou bendamustine) (groupe G-chimio) suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab seul (groupe G-entretien) au rituximab en association aux mêmes chimiothérapies (groupe R-chimio) suivi d'un traitement d'entretien par rituximab seul (groupe R-entretien), chez les patients atteints de lymphome folliculaire (LF) à un stade avancé non précédemment traités.

A noter que l'étude a inclus une population plus large que celle à histologie folliculaire ; le lymphome de la zone marginale pouvait également être inclus (ces deux types histologiques faisant parties des LNH indolents).

8.1.1 Méthode

Tableau 1 : Méthodologie de l'étude GALLIUM

Référence	Etude GALLIUM ¹¹
Dates et lieux	L'étude a débuté le 6 juillet 2011 et est toujours en cours. 177 centres dans 18 pays principalement au Royaume-Uni, Allemagne, Canada, Australie et Japon ¹² .
Principaux critères d'inclusion	- âge $\geq$ 18 ans - LNH_i à cellules B, CD20+, confirmé histologiquement et étant soit un LF (grades 1-3a), soit un lymphome de la zone marginale (LZM), splénique, nodal ou extra-nodal¹³ - maladie de stade III ou IV ou de stade II avec signes de forte masse tumorale (« bulky disease »¹⁴), - les patients atteints de LF devaient remplir au moins un des critères suivants : - o une maladie avancée (« bulky disease »), définie par une masse nodale ou extranodale (à l'exception de la rate) $\geq$ à 7 cm pour le plus grand diamètre - o symptômes locaux ou maladie nodale ou masse tumorale extra-nodale progressive compromettant la fonction normale d'un organe - o présence de symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, ou perte de poids non intentionnelle $>$ 10% du poids normal sur une période de 6 mois ou moins) - o maladie extra nodale symptomatique, - o cytopénie due au lymphome, - o atteinte d'au moins 3 sites nodaux, chacun avec un diamètre $\geq$ 3 cm, - o splénomégalie symptomatique

¹¹ Marcus R, Davies A, Ando K et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. NEJM 2017; 377:1331-44

¹² Parmi l'ensemble des patients, trente patients ont été recrutés en France

¹³ Le diagnostic tissulaire devait être réalisé dans les 12 mois avant la randomisation.

¹⁴ Le stade « bulky disease » est défini par un diamètre de la tumeur $\geq$ à 7 cm.

	- au moins une lésion mesurable (> 2 cm dans sa dimension la plus large évaluée par tomodensitométrie ou par IRM) - score de performance ECOG ≤2 - des fonctions hématologiques normales (à moins que les anomalies soient liées au LNH) avec une Hb ≥ 9 g/L, PNN ≥ 1,5.10⁹/L, plaquettes ≥ 75.10⁹/L.
Principaux critères de non inclusion	- lymphome du système nerveux central, lymphome leptoméningé ou preuve histologique de transformation à un lymphome de grade élevé ou à un lymphome diffus à grandes cellules B - lymphome folliculaire, lymphome lymphocytaire ou maladie de Waldenström de grade 3b - pour les patients atteints de LF : antécédent de traitement pour un LNH par chimiothérapie¹⁵, immunothérapie ou radiothérapie - traitement régulier par corticoïdes au cours des 4 semaines précédant le début du traitement étudié (sauf si l'indication pour l'administration des corticoïdes n'était pas le LNH et si la dose était ≤ 30 mg/jour de prednisone ou dose équivalente) - antécédent de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) confirmée - antécédent d'autres pathologies malignes, à l'exception des : - o carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde ou carcinome in-situ du col de l'utérus traités de manière curative - o autres cancers ayant été traités de manière curative par chirurgie uniquement et pour lesquels les patients sont exempts de maladie depuis au moins 5 ans sans autre traitement - maladie concomitante non contrôlée pouvant affecter la compliance au traitement de type affection cardiaque (maladie cardiaque NYHA III ou IV, arythmie sévère, infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents, arythmie ou angor instable) ou affection pulmonaire (antécédent de bronchospasme, BPCO). - pour les patients recevant CHOP : FEVG < 50% - infections ou antécédent d'épisode infectieux sévère ayant nécessité une hospitalisation et un traitement IV dans les 4 semaines précédant le début du traitement - vaccination avec un vaccin vivant dans les 28 jours précédant la randomisation - chirurgie majeure autre que pour le diagnostic dans les 4 semaines précédant le début du traitement étudié - anomalies biologiques : créatinine > 1,5×LSN¹⁶, ou Clcr<40 ml/min, transaminases < 2,5×LSN, bilirubine totale > 1,5×LSN, INR ou temps de prothrombine > 1,5×LSN en absence de traitement anticoagulant - infection à VHB, VHC, VIH ou HTLV-1 - espérance de vie < 12 mois

¹⁵ Un traitement par méthotrexate à faible-dose dans les arthrites rhumatoïdes (à la dose de 7,5 mg à un maximum de 20 mg/semaine) n'était pas considéré comme une chimiothérapie du lymphome. Il était recommandé d'arrêter le traitement par méthotrexate 2 à 3 semaines avant le début du traitement par immunothérapie.

¹⁶ LSN : limite supérieure normale

Déroulement de l'étude et traitements administrés	Avant le début de l'étude, chaque centre investigateur choisissait une des trois chimiothérapies (CHOP, CVP ou bendamustine) à administrer aux patients. <u>Tous les patients atteints de LF</u> recevaient ensuite la chimiothérapie choisie pendant toute la durée de l'étude. Pour le LNH non-folliculaire, l'investigateur avait l'option de choisir une des trois chimiothérapies pour chaque patient. Tous les patients étaient ensuite randomisés selon un ratio 1:1 dans deux groupes de traitements : - obinutuzumab en association avec une chimiothérapie (groupe GChimio) - rituximab en association avec une chimiothérapie (groupe RChimio) Par la suite, les patients répondeurs aux traitements d'induction étaient traités par un traitement d'entretien respectivement par obinutuzumab dans le groupe GChimio (groupe G-entretien) ou par rituximab dans le groupe RChimio (groupe R-entretien). La randomisation selon un ratio (1 : 1) a été réalisée de façon séparée entre les patients avec un LF et les patients avec un LZM et a été stratifiée selon : - la chimiothérapie coadministrée (CHOP, CVP ou bendamustine) - le score FLIPI pour les patients avec un LF (faible, intermédiaire ou élevé) ou IPI pour les patients avec un LZM (faible/faible intermédiaire ou élevé intermédiaire/élevé) - la région géographique (Europe de l'Ouest, Europe de l'Est, Amérique centrale ou du sud, Amérique du Nord, autre). Les traitements administrés dans chaque groupe ont été : <u>- Groupe G-Chimio :</u> - Obinutuzumab : huit à dix doses à 1 000 mg IV. La durée et le nombre de cycles étaient différents selon la chimiothérapie en association reçue : - G-CHOP : obinutuzumab administré à J1, J8 et J15 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 8 (cycles de 21 jours). CHOP était administré à J1, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administrée également de J2 à J5 des cycles 1 à 6 - G-CVP : obinutuzumab administré à J1, J8 et J15 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 8 (cycles de 21 jours). CVP était administré à J1, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administrée également de J2 à J5 des cycles 1 à 8 - G-bendamustine : obinutuzumab administré à J1, J8 et J15 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 6 (cycles de 28 jours). Bendamustine était administrée à J1 et J2 des cycles 1 à 6, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administrée également à J1 du cycle 1 Les patients avec une réponse complète ou partielle¹⁷ à la fin de l'induction recevaient ensuite un traitement d'entretien par obinutuzumab (1 000 mg IV tous les 2 mois) pendant 2 ans ou jusqu'à progression (<u>groupe G-entretien</u>) <u>- Groupe R-Chimio :</u> - Rituximab : six à huit doses à 375 mg/m² IV. La durée et le nombre de cycles étaient différents selon la chimiothérapie en association reçue : - R-CHOP : rituximab administré à J1 des cycles 1 à 8 (cycles de 21 jours). CHOP était administré à J1, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administrée également de J2 à J5 au cours des cycles 1 à 6 - R-CVP : rituximab administré à J1 des cycles 1 à 8 (cycles de 21 jours). CVP était administré à J1, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administrée également de J2 à J5 au cours des cycles 1 à 8
--	--

¹⁷ L'ensemble des critères de réponses (réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression ou rechute) étaient définis selon les critères de l'International Working Group (cf. annexe 1).

- R-bendamustine : rituximab administré à J1 des cycles 1 à 6 (cycles de 28 jours). Bendamustine était administrée à J1 et J2 de des cycles 1 à 6, avec prednisone/prednisolone/méthylprednisolone administré également à J1 du cycle 1

Les patients avec une réponse complète ou partielle à la fin de l'induction recevaient ensuite un traitement d'entretien par rituximab (375 mg/m² tous les 2 mois) pendant 2 ans ou jusqu'à progression (groupe R-entretien).

Les patients répondeurs (ie. présentant une réponse complète (RC) ou partielle (RP)) à la fin du traitement d'induction recevaient ensuite un traitement d'entretien pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie (les patients étaient évalués tous les 2 mois au cours de ces 2 ans de suivi).

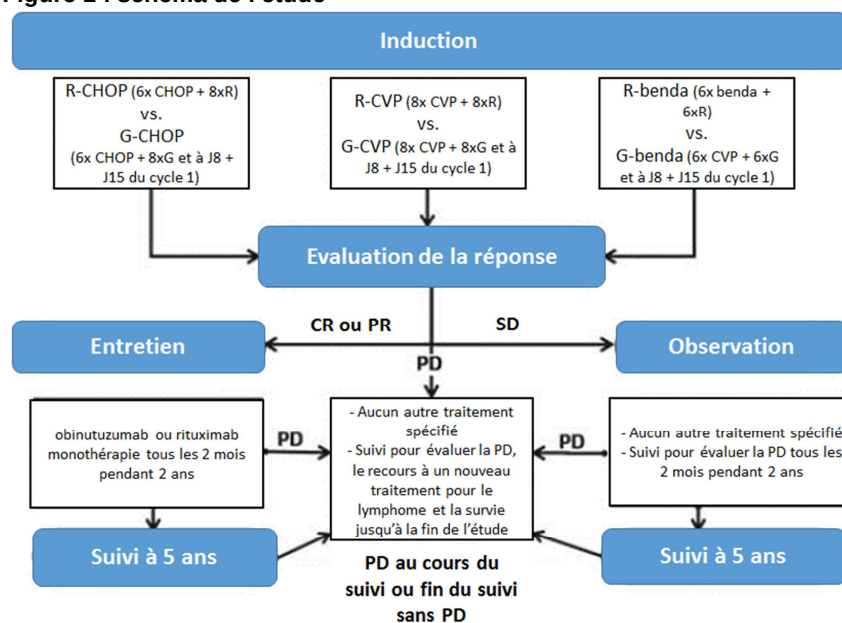
Les patients qui avaient une maladie stable à la fin du traitement d'induction étaient suivis jusqu'à 2 ans après la fin de l'induction (phase d'observation) sur le même schéma que les patients répondeurs qui recevaient un traitement d'entretien.

Les patients qui n'avaient pas progressé au cours du traitement d'entretien ou au cours de la phase d'observation de 2 ans étaient ensuite suivis pendant 5 ans ou jusqu'à progression de la maladie (=phase de suivi de 5 ans : une évaluation tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans).

A la fin de la phase de suivi de 5 ans ou après progression de la maladie, les patients entraient dans une phase de suivi prolongé : une évaluation tous les 6 mois¹⁸ et ce jusqu'à la fin de l'étude, prévue environ 10,2 ans après l'inclusion du premier patient.

Les patients ayant arrêté prématurément le traitement d'induction quelle que soit la raison étaient suivis dans la phase de suivi prolongé.

Figure 1 : schéma de l'étude

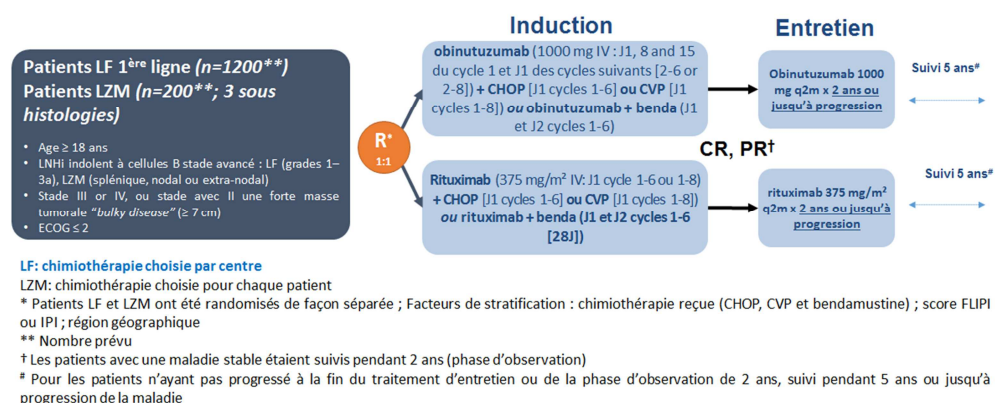


Benda : bendamustine ; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone ; CR : réponse complète ; CVP : cyclophosphamide, vincristine, prednisone ; G : obinutuzumab ; J : jour ; PD : progression de la maladie ; PR : réponse partielle ; R : rituximab ; SD : maladie stable.

Un Comité de surveillance indépendant a été établi afin de suivre la tolérance et d'analyser les données des analyses intermédiaires : deux de futilité et une pour l'efficacité.

¹⁸ Au cours de la phase de suivi prolongé, la survie globale, la progression de la maladie et le recours à un nouveau traitement du lymphome ont été évalués tous les 6 mois.

La fin de l'étude était définie comme la date de dernière visite de suivi (se produisant 5 ans après le dernier traitement de l'étude) du dernier patient entré ou plus tôt, si tous les patients avaient progressé, étaient décédés ou se retiraient de l'étude.



Les patients étaient évalués pour la réponse ou la progression de la maladie par l'investigateur à partir d'examen cliniques et biologiques réguliers et par tomographie par émission de positons (TEP) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) en accord avec les critères de réponse de l'International Working Group modifiés pour les LNHI (cf. annexe 1).

La réponse des patients était également évaluée par un Comité de relecture indépendant **en aveugle**.

Une évaluation de la réponse par tomographie d'émission à positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG) était également obligatoire pour les 170 premiers patients avec un LF dans les sites où un scanner TEP était disponible (évaluation à la visite de fin de l'induction/fin de traitement [seulement si le TEP au screening était positif] 6 à 8 semaines après le 1^{er} jour du dernier cycle d'induction).

Pour le traitement CHOP : il était autorisé d'administrer un total de 6 cycles de 21 jours de CHOP. Si le CHOP était arrêté pour une autre raison que la toxicité, les patients arrêtaient le traitement de l'étude et entraient dans la phase de suivi directement sans entretien.

Pour le traitement CVP : il était autorisé d'administrer un total de 8 cycles de 21 jours de CVP. Si le CVP était arrêté pour une autre raison que la toxicité, les patients arrêtaient le traitement de l'étude et entraient dans la phase de suivi directement sans entretien.

Pour le traitement bendamustine : il était autorisé d'administrer un total de 6 cycles de 28 jours de bendamustine. Si la bendamustine était arrêtée pour une autre raison que la toxicité, les patients arrêtaient le traitement de l'étude et entraient dans la phase de suivi directement sans entretien.

Critère de jugement principal

Survie sans progression¹⁹ dans la population de patients avec un LF (LF-ITT) évaluée par l'investigateur

Critères secondaires de jugement

- Survie sans progression dans la population de patients globale (ITT-globale) évaluée par l'investigateur
- Survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant
- Taux de réponse complète²⁰ à la fin du traitement d'induction selon l'évaluation tumorale sans TEP dans les populations LF-ITT et ITT-globale

¹⁹ La survie sans progression est définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement de progression de la maladie ou de décès. L'ensemble des critères de réponses (réponse complète, réponse partielle, maladie stable, progression ou rechute) étaient définis selon les critères de l'International Working Group (cf. annexe 1).

	- Survie globale²¹ dans les populations LF-ITT et ITT-globale - Taux de réponse globale²² à la fin de l'induction dans les populations LF-ITT et ITT-globale - Survie sans événement²³ évalué par l'investigateur - Délai jusqu'à un nouveau traitement pour le lymphome²⁴ évalué par l'investigateur - Survie sans maladie évaluée chez les patients avec une réponse complète et avant l'initiation d'un nouveau traitement pour le lymphome²⁵ évalué par l'investigateur - Durée de la réponse évaluée chez les patients avec une réponse complète ou partielle et avant l'initiation d'un nouveau traitement pour le lymphome²⁶. - Tolérance - Variation par rapport à l'inclusion des données subjectives des patients (patient-reported outcomes [PRO]) dans chaque groupe évalué à partir du questionnaire FACT-Lym - Qualité de vie évaluée par le score EQ-5D-3L
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<u>L'objectif principal de l'étude porte sur la population de patients atteints de LF et non sur la population globale de l'étude.</u> Avec pour critère principal la survie sans progression évaluée par l'investigateur, la taille de l'échantillon a été calculée selon : - un test du log-rank avec un risque d'erreur α bilatéral de 0,05 ; - une puissance de 80% pour détecter un HR de GChimio-G versus RChimio-R de 0,74, correspondant à une amélioration du taux de survie sans progression à 3 ans de 70,7% à 77,4% (c'est-à-dire une augmentation de 6 ans à 8,1 ans en médiane de survie sans progression [35%]) ; il convient de souligner qu'il n'était pas attendu que la médiane de survie sans progression soit atteinte quel que soit le groupe de traitement, ni quelle que soit l'analyse (intermédiaire ou finale) ; - une hypothèse de distribution exponentielle de la survie sans progression ; - un taux annuel de patients perdus de vue de 2,5% ; - 2 analyses intermédiaires de la PFS évaluée par l'investigateur (une analyse de futilité et une analyse d'efficacité). Sur la base de ces hypothèses, 370 événements de survie sans progression évalués par l'investigateur étaient nécessaires pour l'analyse finale de l'étude. Au total, 1 200 patients avec un LF devaient être inclus dans l'étude sur une période de 49 mois et suivis pendant une période supplémentaire de 29 mois après la randomisation du dernier patient pour observer les 370 événements, avec une durée de suivi totale pour la survie-sans-progression d'environ 78 mois (6,5 ans). NB : En plus des 1 200 patients atteints de LF, environ 200 patients atteints de LZM devaient être inclus dans l'étude. La puissance dans ce sous-groupe n'était

²⁰ Le taux de réponse complète est défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète à la fin de l'induction.

²¹ La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès du patient quelle que soit la cause. Les patients qui étaient toujours en vie au moment de l'analyse étaient censurés à la dernière date à laquelle leur statut vital était connu.

²² Le taux de réponse globale est défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète ou une réponse partielle à la fin de l'induction.

²³ La survie sans événement est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de progression/rechute, le décès du patient quelle qu'en soit la cause, ou l'initiation d'un nouveau traitement pour le lymphome.

²⁴ Le délai jusqu'à un nouveau traitement pour le lymphome est défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'initiation d'un nouveau traitement pour le lymphome ou du décès du patient quelle qu'en soit la cause.

²⁵ La survie sans maladie est définie comme le délai entre la première documentation d'une réponse complète jusqu'à la progression de la maladie, la rechute ou le décès du patient quelle qu'en soit la cause.

²⁶ La durée de la réponse est définie comme le délai entre la première documentation d'une réponse partielle ou d'une réponse complète, jusqu'à une progression/rechute ou le décès quelle que soit la cause

	pas suffisante pour permettre de détecter une différence significative.
Analyse statistique	Trois analyses intermédiaires étaient prévues au protocole : deux analyse de futilité (une sur la réponse complète et une sur la survie sans progression) et une analyse d'efficacité (sur la survie-sans-progression). Une analyse séquentielle hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque α par la méthode de Lan-Demets O'Brien-Flemming a été réalisée : - la première analyse intermédiaire (futilité) a été réalisée sur la différence observée de taux de réponse complète à la fin de l'induction (évaluée par tomодensitométrie ou par IRM mais pas par TEP) entre les 170 premiers patients randomisés avec un LF. Aucun seuil de significativité n'était prévu pour cette analyse. Après revue des données par le Comité de surveillance indépendant le 24 octobre 2012, ce dernier a recommandé la poursuite de l'étude. - la seconde analyse intermédiaire (futilité) a été réalisée lorsque 30% du total des événements de survie-sans-progression évalués par l'investigateur prévus (ie. environ 111 événements sur 370 prévus) étaient observés. Le seuil de significativité pour cette analyse était de 0,000085. Cette analyse a été réalisée avec une date du gel des données au 20 février 2014. Après revue des données par le Comité de surveillance indépendant le 31 juillet 2014, ce dernier a recommandé la poursuite de l'étude. - la troisième analyse intermédiaire (efficacité) était planifiée après l'observation de 67% du total des événements de survie-sans-progression évalués par l'investigateur (ie. environ 248 événements sur les 370 prévus). Tous les patients devaient avoir été inclus et suivis pendant une durée minimale de 11 mois. Le seuil de significativité pour cette analyse était de 0,012. Cette analyse a été réalisée avec une date du gel de base des données au 31 janvier 2016. Sur les recommandations du Comité de surveillance indépendant datant du 20 mai 2016, <u>cette analyse intermédiaire a été considérée comme étant l'analyse finale de la survie sans progression car l'objectif principal avait été atteint.</u> Au total, 4 populations seront analysées : - <u>« lymphome folliculaire en intention de traiter » (LF-ITT)</u> correspondant à l'ensemble des patients randomisés avec une histologie de LF ; - <u>en intention de traiter globale (ITT globale)</u> correspondant à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude ; - <u>évaluable-pharmacocinétique (PK)</u> correspondant à l'ensemble des patients pour lesquels des données de pharmacocinétique étaient disponibles pour réaliser les analyses ; - <u>de tolérance</u> correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu un traitement de l'étude (obinutuzumab, rituximab ou chimiothérapies). Toutes les analyses d'efficacité (critères de jugement principal et secondaires) ont été réalisées sur les populations LF-ITT et ITT globale. Les analyses exploratoires ont été réalisées sur la population LF-ITT. L'analyse principale de la survie-sans-progression a été réalisée par un test du log-rank bilatéral stratifié sur la chimiothérapie associée et le score FLIPI, avec un taux de significativité globale de 5%. Les médianes de survie sans progression (à 2 et à 3 ans) ont été estimées par méthode Kaplan-Meier. L'estimation de l'effet du traitement a été exprimée avec un Hazard Ratio, issu d'un modèle de Cox stratifié. Bien que le critère de jugement principal ait été l'évaluation de la survie sans progression par l'investigateur, une analyse exploratoire de la survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant a également été réalisée dans une optique de validation de l'AMM aux Etats-Unis. Les taux de réponse ont été comparés entre les deux groupes à partir d'un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel. Une analyse séquentielle hiérarchique (« fixed sequence testing procedure ») du critère de jugement principal (survie sans progression évaluée par l'investigateur sur la population LF-ITT) et de certains critères secondaires a été réalisée. En cas de significativité démontrée sur le critère principal (à un seuil de

significativité $p < 0,012$), les critères secondaires suivants évalués par l'investigateur devaient être testés dans l'ordre hiérarchique suivant, tant que les tests conduisaient au rejet des hypothèses nulles (à un seuil de significativité $p < 0,05$) :

- Survie sans progression dans la population ITT globale;
- Taux de réponse complète²⁷ à la fin de l'induction selon l'évaluation tumorale sans TEP dans la population LF-ITT ;
- Taux de réponse complète²⁷ à la fin de l'induction selon l'évaluation tumorale sans TEP dans la population ITT globale ;
- Survie globale dans la population LF-ITT;
- Survie globale dans la population ITT globale ;
- Taux de réponse globale²⁷ à la fin de l'induction selon l'évaluation tumorale avec TEP dans la population LF-ITT ;
- Taux de réponse globale²⁷ sans TEP à la fin de l'induction selon l'évaluation tumorale avec TEP dans la population ITT globale.

Les autres critères secondaires (survie sans événement, délai jusqu'à un nouveau traitement pour le lymphome, survie sans maladie et durée de la réponse) n'étaient pas hiérarchisés.

Analyse de sensibilité

La population principale pour les analyses de sensibilité était la population de LF-ITT.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées sur la survie-sans-progression (évaluée par l'investigateur ou par le comité de relecture indépendant), notamment :

- un test du log-rank non stratifié ;
- un test de permutation (« *re-randomization test* »)

Par ailleurs, des analyses de sensibilité prévues au protocole ont été réalisées afin de tester la robustesse du critère principal en utilisant des définitions alternatives pour la survie sans progression et les règles de censure ou en imputant les valeurs manquantes (*worst case analysis*).

Analyses en sous-groupes prévues au protocole

Des analyses en sous-groupes étaient prévues dans les populations LF-ITT et ITT-globale de l'étude selon les facteurs pronostiques. Les sous-groupes prédéfinis étaient les suivants :

- caractéristiques des patients à l'inclusion (âge à la randomisation, sexe, origine) ;
- facteurs de stratification (chimiothérapie, score FLIPI ou IPI, région géographique) ;
- facteurs pronostiques potentiels (dont, mais non limité à : score ECOG, stade Ann Arbor, histologie du lymphome [folliculaire vs. non folliculaire]).

Parmi les cinq amendements de l'étude, il est à noter deux amendements:

- en date du 26/07/2011 : sur décision du sponsor, l'étude a été modifiée pour permettre une analyse de futilité précoce des 170 premiers patients randomisés avec un lymphome folliculaire en fonction des taux de réponse complète du traitement de fin d'induction. Les sections sur les méthodes statistiques ont été mises à jour en conséquence. La TEP était également obligatoire lors de la sélection et à la fin du traitement d'induction
- en date du 18/11/2012 : suite aux questions reçues par l'Agence Nationale de Sécurité Médicament (ANSM), la leucoencéphalopathie multifocale progressive a été ajoutée comme critère d'exclusion

²⁷ Les taux de réponse complète et globale étaient évalués à la fois par l'investigateur et par le comité de relecture indépendant.

8.1.2 Résultats

Exposition au traitement

La population globale randomisée dans l'étude (correspondant à la population globale ITT-globale) a été répartie comme suit :

- 1 202 patients atteints de LF et randomisés dans les deux groupes de traitement (correspondant à la population LF-ITT) avec 601 patients dans le groupe obinutuzumab en association aux chimiothérapies (groupe GChimio) et 601 patients dans le groupe rituximab en association aux mêmes chimiothérapies (groupe RChimio). Le nombre de patients ayant débuté le traitement d'induction a été respectivement de 594 et 598 dans chaque groupe.
- 195 patients atteints de LZM

Seuls les résultats correspondant à la population atteinte de LF (population de l'AMM et d'analyse de l'efficacité) seront présentés par la suite.

La répartition des patients atteints de LF dans les deux groupes de traitement de l'étude est représentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Répartition des patients atteints de LF de l'étude GALLIUM (population LF-ITT – date de gel de base du 31 janvier 2016)

	Groupe GChimio-G (n=601)	Groupe RChimio-R (n=601)
Patients randomisés dans l'étude, n (%)	601 (100)	601 (100)
Patient ayant débuté le traitement d'induction, n (%)	594 (98,8%)	598 (99,5%)
Patients ayant terminé la phase de traitement d'induction, n (%)	557 (92,7%)	551 (91,7)
Patients ayant débuté le traitement d'entretien ^a , n (%)	539 (89,7)	527 (87,7)
Patients ayant terminé la phase de traitement d'entretien, n (%)	361 (60,1)	341 (56,7)

^a Seul les patients ayant obtenu une réponse (complète ou partielle) à la fin du traitement d'induction pouvait débiter le traitement d'entretien. Néanmoins, 3 patients dans chaque groupe avec une maladie stable et 1 patient dans chaque groupe avec une progression de la maladie à la fin de l'induction sont entrés dans la phase de traitement d'entretien.

Au 31 janvier 2016, le nombre de patients suivis dans l'étude a été de 384 dans le groupe GChimio-G et 362 dans le groupe RChimio-R. Les durées médianes de suivi ont été de 34,8 mois dans le groupe GChimio-G et 34,4 mois dans le groupe RChimio-R et les durées médianes de suivi post-traitement respectives étaient de 9,4 et 9,2 mois.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients ainsi que les antécédents de traitement étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge médian était de 60 (26-88) ans dans le groupe GChimio-G et 58 (23-85) ans dans le groupe RChimio-R. Deux tiers des patients (69%) avaient moins de 65 ans et la majorité des patients était des femmes (53%). Environ 97% des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 et 57% des patients avaient un lymphome de stade IV. Le délai médian entre le diagnostic initial et la randomisation a été de 1,48 mois dans le groupe GChimio-G et 1,41 mois dans le groupe RChimio-R.

Parmi les facteurs de stratification, la majorité des patients avait un score FLIPI intermédiaire 1-2 (50%) ou un score FLIPI élevé 3 (41%). Plus de la moitié des patients étaient européens (61%). Les chimiothérapies reçues en association ont été : la bendamustine pour 57% des patients, CHOP pour 33% des patients et CVP pour 10% des patients.

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude GALLIUM (population LF-ITT)

	Groupe GChimio-G N=601	Groupe RChimio-R N=601
Présence d'au moins un symptôme B²⁸		
névalués	601	600
Oui	201 (33,4)	206 (34,3)
Non	400 (66,6)	394 (65,7)
Score ECOG à l'inclusion, n (%)		
névalué	600	599
0-1	585 (97,5)	576 (96,2)
2	15 (2,5)	23 (3,8)
Stade Ann Arbor au diagnostic, n (%)		
névalué	598	597
I	10 (1,7)	8 (1,3)
II	41 (6,9)	44 (7,4)
III	208 (34,8)	209 (35,0)
IV	339 (56,7)	336 (56,3)
Envahissement de la moelle osseuse à l'inclusion, n(%)		
névalué	592	598
Oui	318 (53,7)	295 (49,3)
Non	266 (44,9)	291 (48,7)
Indéterminé	8 (1,4)	12 (2,0)
Envahissement extra-nodal, n (%)		
névalué	601	601
Oui	392 (65,2)	396 (65,9)
Non	209 (34,8)	205 (34,1)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation, mois		
névalué	598	601
Moyenne ± écart-type	6,25 ± 13,78	7,28 ± 16,48
Médiane	1,48	1,41
Min.-max.	0,1 - 121,6	0,0 - 168,1
Maladie avancée « Bulky disease » à l'inclusion (limite de 7 cm), n(%)		
névalué	600	600
Oui	255 (42,5)	271 (45,2)
Non	345 (57,5)	329 (54,8)
Facteurs de stratification		
FLIPI (catégorie 1)²⁹, n (%)		
névalué	601	601
Faible (0,1)	128 (21,3)	125 (20,8)
Intermédiaire (2)	224 (37,3)	223 (37,1)
Elevée (≥3)	249 (41,4)	253 (42,1)
FLIPI (catégorie 2)³⁰, n (%)		
névalué	579	586
Faible (0)	51 (8,8)	55 (9,4)
Intermédiaire (1-2)	296 (51,1)	290 (49,5)

²⁸ Les symptômes B du LF comprennent : fièvre, sueurs nocturnes, ou perte de poids non intentionnelle > 10% du poids normal sur une période de 6 mois ou moins.

²⁹ Le score pronostic FLIPI-1 (catégorie 1) prend en compte les paramètres cliniques suivants : le stade d'Ann Arbor (III-IV versus I-II), le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (≥ 5 versus < 5), l'âge (> 60 ans versus ≤ 60 ans), le taux sérique de LDH (élevé versus normal) et l'hémoglobininémie (< ou ≥ 12 g/dl).

³⁰ Le score pronostic FLIPI-2 (catégorie 2) prend en compte l'âge et le taux d'hémoglobininémie (avec les mêmes valeurs seuils que le score FLIPI-1), l'envahissement médullaire (présent versus absent), le plus long diamètre du plus gros ganglion (> 6 cm versus ≤ 6 cm) et le taux de β2-microglobuline (supérieur à la normale versus normal).

Elevée (≥3)	232 (40,1)	241 (41,1)
Chimiothérapie co-administrée, n (%)		
n évalué	601	601
Bendamustine	345 (57,4)	341 (56,7)
CHOP	195 (32,4)	203 (33,8)
CVP	61 (10,1)	57 (9,5)
Région géographique, n (%)		
n évalué	601	601
Europe de l'Est	78 (13,0)	79 (13,1)
Europe de l'Ouest	294 (48,9)	286 (47,6)
Amérique du Nord	75 (12,5)	77 (12,8)
Asie	92 (15,3)	93 (15,5)
Autre	62 (10,3)	66 (11,0)

Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal (survie sans progression évaluée par l'investigateur)

L'analyse de la survie sans progression a été réalisée à la date de gel de base du 31 janvier 2016, analyse intermédiaire prévue au protocole après que 66% des événements de survie sans progression aient été répertoriés.

A l'issue d'un suivi médian de 34,8 mois dans le groupe GChimio-G et de 34,4 mois dans le groupe RChimio-R, la médiane de survie sans progression n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement de progression ou de décès a été de 16,8% dans le groupe GChimio-G et 24,0% dans le groupe RChimio-R ($HR_{\text{stratifié}} = 0,66$, $IC_{95\%} [0,51 ; 0,85]$, $p=0,0012 < \alpha$ à la limite pré-spécifiée significative de 0,012).

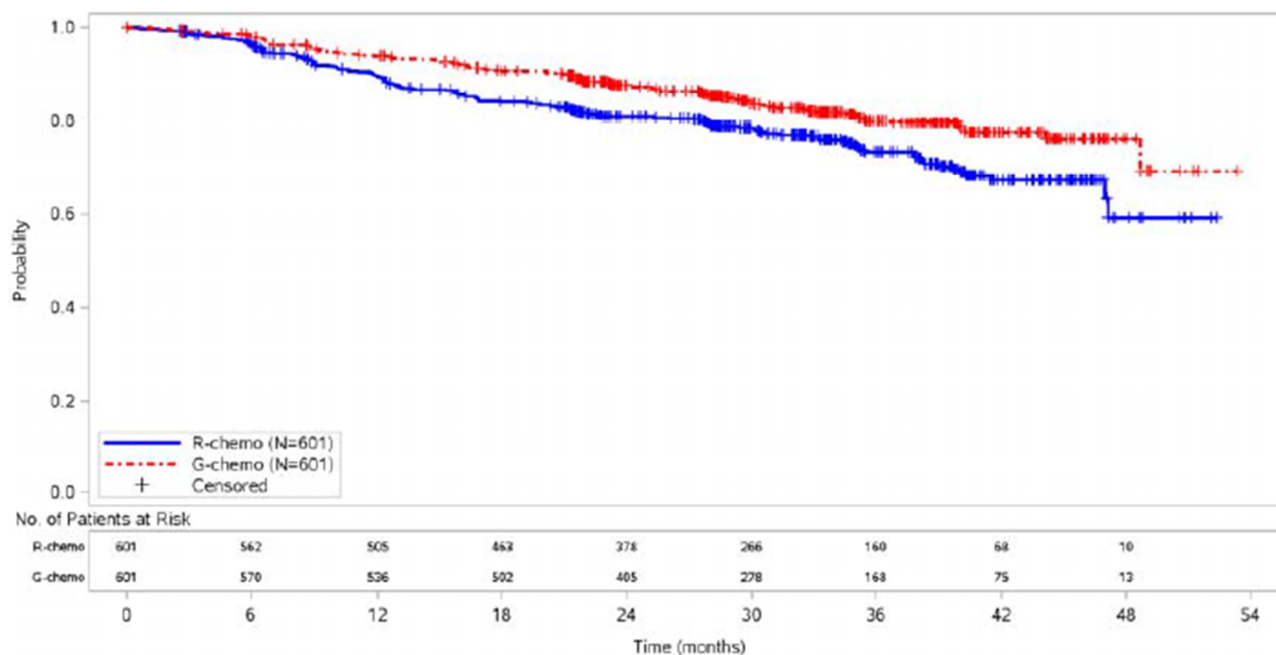
Tableau 4. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal de survie sans progression évaluée par l'investigateur (population LF-ITT, date de gel de base du 31 janvier 2016)

	Groupe GChimio-G N=601	Groupe RChimio-R N=601
<i>Patients avec un événement de survie sans progression, n(%)</i>	101 (16,8)	144 (24,0)
Décès, n	21	14
Progression, n	80	130
<i>Patients sans événement*, n(%)</i>	500 (83,2)	457 (76,0)
Analyse stratifiée		
HR [$IC_{95\%}$]	0,66 [0,51 ; 0,85]	
p (log-rank)	0,0012	
Survie sans progression, (mois)		
Médiane [$IC_{95\%}$]	NE [NE ; NE]	NE [47,1 ; NE]
Q1-Q3	48,7- NE	34,9- NE
Min.-max.	0,0 - 53,4	0,0 - 52,4
Survie sans progression estimée à 3 ans^a		
Patients restant à risque (n)	168	160
Taux [$IC_{95\%}$]	80,0 [75,9 ; 83,6]	73,3 [68,8 ; 77,2]

* Patients censurés. G : obinutuzumab ; R : rituximab ; HR : Hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; ITT : intention de traiter ; LF : lymphome folliculaire ; NE : non estimé ; Q : quartile.

^a : estimation selon la méthode de Kaplan-Meier

Figure 2. Survie sans progression évaluée par l'investigateur selon l'analyse de Kaplan Meier (critère principal – population LF-ITT - étude GALLIUM)



A titre indicatif, l'analyse exploratoire de la survie sans progression évaluée par le comité de relecture indépendant a répertorié :

- des pourcentages de survie sans progression de 15,5% dans le groupe GChimio-G versus 20,8% dans le groupe RChimio-R (HR = 0,71, IC_{95%} [0,54 ; 0,93]) ;
- une survie-sans-progression estimée à 3 ans de 81,9% IC_{95%} [77,9 ; 85,2] dans le groupe GChimio-G versus 77,9% IC_{95%} [73,8 ; 81,4] dans le groupe RChimio-R.

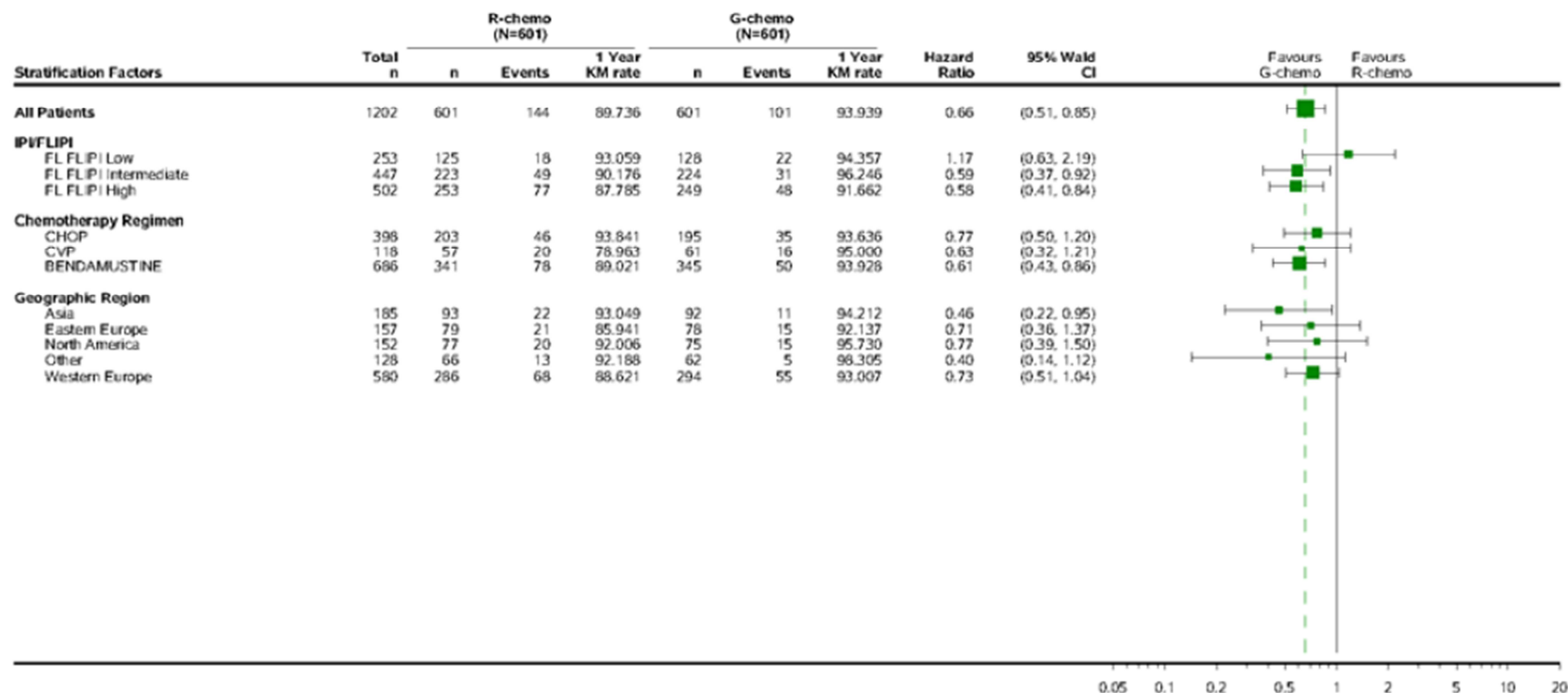
Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes

Les analyses de sensibilité ont également montré des résultats du même ordre de grandeur pour la survie sans progression évaluée par l'investigateur.

Les analyses en sous-groupes selon les facteurs de stratification de la randomisation sont présentées en figure 3. Il est à noter que cette analyse a suggéré une absence de différence dans les sous-groupes suivants :

- score FLIPI faible 0-1 (n=253)
- chimiothérapie co-administrée CHOP (n=398)

Figure 3 : Résultats des analyses en sous-groupes sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur (population LF-ITT)



Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La significativité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, les critères secondaires de survie sans progression, taux de réponse complète, survie globale et taux de réponse globale ont été testés hiérarchiquement.

A la date du 31 janvier 2016, les résultats sur les critères de jugement secondaires ont été les suivants :

- survie sans progression dans la population ITT-globale évaluée par l'investigateur : le pourcentage de patients évalué par l'investigateur dans la population ITT globale (LF + LZM ; n=702 dans le groupe Gchimio-G et 699 dans le groupe comparateur) ayant présenté un événement de progression ou de décès a été de 17,4% dans le groupe Gchimio-G versus 24,5% dans le groupe Rchimio-R (HR : 0,68 [0,54 ; 0,85], p=0,0009).
- taux de réponse complète à la fin de l'induction selon l'évaluation tumorale sans TEP dans la population LF-ITT évaluée par l'investigateur : les taux de réponse complète évalués par l'investigateur ont été respectivement de 19,5% dans le groupe Gchimio-G et 23,8% dans le groupe Rchimio-R soit une différence de -4,3% [-9,1 ; 0,4], NS). En absence de significativité sur ce critère de jugement secondaire, la séquence d'analyse hiérarchique des autres critères de jugement secondaires n'a pas été évaluée.

Données d'efficacité complémentaires issues de l'EPAR³¹

L'EPAR mentionne une analyse actualisée de la survie sans progression et de la survie globale 6,6 mois après le suivi médian (soit à la date de gel de base du 10 septembre 2016) et qui suggère les points suivants :

- une survie sans progression évaluée par l'investigateur de même ordre que celle observée à la première analyse avec un HR de 0,68 (IC_{95%} [0,54 ; 0,87]) ;
- des résultats similaires sur la survie globale.

Néanmoins concernant la survie globale, la Commission note que l'ordre hiérarchique des critères secondaires choisis dans l'étude ne permettra pas de conclure de façon robuste sur un bénéfice en survie globale à long terme au regard de l'analyse hiérarchisée effectuée.

08.2 Qualité de vie

Compte-tenu du caractère en ouvert de l'étude, aucune conclusion pertinente ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance issues de l'étude GALLIUM sont présentées pour la population de tolérance correspondant à l'ensemble des patients traités atteints d'un LF et pour l'ensemble des périodes de l'étude (période d'induction, d'entretien et de suivi).

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 99,5% dans le groupe Gchimio-G et de 98,3% dans le groupe Rchimio-R ; les plus fréquents ont été respectivement :

- une réaction à la perfusion : 59% versus 48,9%
- une neutropénie : 48,6% versus 43,6%
- de la fatigue : 36,0% versus 36,5%

³¹ EPAR de GAZYVARO http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002799/WC500239523.pdf [accédé le 13/02/2018]

- une thrombopénie : 11,4% versus 7,5%
- une constipation : 35,3% versus 31,5%
- des nausées : 46,9% versus 46,6%
- une diarrhée : 26,9% versus 21,9%
- une pyrexie : 27,6% versus 21,3%
- une infection respiratoire haute : 18,8% versus 17,9%
- une toux : 25,5% versus 24,1%
- un rash cutané : 15,6% versus 18,1%
- des vomissements : 23,4% versus 20,4%
- des céphalées : 20,5% versus 16,9%

Parmi l'ensemble des patients, 74,6% ont présenté un EI de grades ≥ 3 dans le groupe Gchimio-G et 67,8% dans le groupe Rchimio-R. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : neutropénie (43,9 % des patients dans le groupe GChimio-G versus 37,9% des patients dans le groupe RChimio-R), leucopénie (8,6% versus 8,4%), neutropénie fébrile (6,9% versus 4,9%) et thrombopénie (6,1% versus 2,7%) ainsi que des réactions liées à la perfusion (6,7% versus 3,7%) et une pneumonie (4,9% versus 4,4%). A la date de gel de base du 31 janvier 2016, le pourcentage de décès a été de 5,9% dans le groupe GChimio-G versus 7,7% dans le groupe RChimio-R. Les principaux EI ayant entraîné un décès dans le groupe GChimio-G ont été issus du SOC « Infections et infestations » (10 patients décédés dont 4 pour cause de pneumonie et 3 présentant des infections des voies respiratoires/pulmonaires) et du SOC « Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés » (6 patients décédés). Il est à noter que les pourcentages de décès ont été plus importants chez les patients traités par bendamustine avec des pourcentages de décès :

- dans le groupe Gchimio-G : 7,5% (26/345 patients) sous G-bendamustine, 3,6% (7/195 patients) sous G-CHOP et 3,3% (2/61 patients) sous G-CVP
- dans le groupe Rchimio-R : 9,4% (32/341 patients) sous R-bendamustine, 4,4% (9/203 patients) sous R-CHOP et 8,7% (5/57 patients) sous R-CVP

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 46,1% dans le groupe Gchimio-G et 39,9% dans le groupe Rchimio-R. Les EI graves les plus fréquents ont été une neutropénie fébrile (4,9% versus 3,2%), une neutropénie (3,7% versus 4,2%), une pneumonie (4,9% versus 4,2%), la réaction à la perfusion (4,5 % versus 1,8 %) et une pyrexie (3,0% versus 2,8%).

Les arrêts d'au moins un des traitements de l'étude pour EI ont été de 16,3 % dans le groupe Gchimio-G et de 14,2 % dans le groupe Rchimio-R. Dans le groupe Gchimio-G, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été : une neutropénie (n=13 patients), une pneumonie (n=9), une neuropathie périphérique sensorielle (n=6) et des paresthésies (n=5).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés :

- des réactions liées à la perfusion : 68,2% dans le groupe Gchimio-G versus 58,5% dans le groupe Rchimio-R
- des neutropénies : 50,6% versus 45,1%
- des infections : 77,3% versus 70%. A la date de gel des données, le nombre de patients avec une infection non résolue ou en cours a été de 83/595 patients dans le groupe GChimio-G et 48/597 patients dans le groupe RChimio-R.
- un syndrome de lyse tumorale pour 6 patients dans le groupe Gchimio-G versus 3 patients dans le groupe Rchimio-R
- une thrombopénie : 11,4% versus 7,5% dont une thrombopénie aigue³² pour 7 patients dans le groupe Gchimio-G versus aucun patient dans le groupe Rchimio-R
- des événements hémorragiques : 9,6% versus 10,4%

³² Une thrombopénie aigue était définie comme une thrombopénie apparaissant au cours de l'injection ou dans les 24 heures après celle-ci.

- des perforations gastro-intestinales pour 4 patients dans le groupe Gchimio-G versus 3 patients dans le groupe Rchimio-R
- un événement cardiaque : 13,1% versus 9,7% ; les événements les plus fréquents ont été : les palpitations (2,5% versus 2,7%), une tachycardie (2,7% versus 1,2%) et une fibrillation atriale (1,7% versus 1,3%). A la date de gel des données, le nombre de patients avec un événement cardiaque non résolu ou en cours a été de 12/595 patients dans le groupe GChimio-G et 17/597 patients dans le groupe RChimio-R.
- une tumeur secondaire : 7,2% versus 5,0% parmi lesquels rencontrés plus fréquemment des cancers cutanés (16 patients dans le groupe GChimio-G versus 11 patients dans le groupe RChimio-R)
- des réactivations du VHB : 3 EI dans le groupe Gchimio-G versus 2 EI dans le groupe Rchimio-R

Il est à noter qu'aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive n'a été répertorié dans un des deux groupes, néanmoins, la leucoencéphalopathie multifocale avait été ajoutée comme critère d'exclusion de l'étude lors de l'amendement en date du 18 novembre 2012 (cf. rubrique « 8.1.1. Méthode »).

8.3.2 Données issues du PGR

GAZYVARO fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation de obinutuzumab qui sont :

- risques identifiés 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

8.3.3 Données issues du RCP

Depuis la dernière soumission à la Commission, les modifications de RCP ont concerné les rubriques suivantes (cf.annexe 2) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de l'augmentation du risque d'infections pendant toutes les phases des études dans le lymphome folliculaire, notamment chez les patients traités en association avec bendamustine.
- « 4.8 Effets Indésirables » :
 - o ajout des EI de type perforation gastro-intestinale, diarrhée, thrombopénie, Herpes Zoster, pneumonie, rhinites, hypokaliémie, insomnie et alopecie
 - o modification des fréquences des EI : infection des voies respiratoires supérieures, grippe, infection pulmonaire, sinusite, douleurs ganglionnaires, dépression, hyperémie oculaire, insuffisance cardiaque, toux, congestion nasale, rhinorrhée, constipation, dyspepsie, colite, hémorroïdes, prurit, sueurs nocturnes, eczéma, arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleurs osseuses, dysurie, incontinence urinaire, asthénie, douleurs thoraciques

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique de l'obinutuzumab (GAZYVARO) associé à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO en monothérapie jusqu'à 2 ans dans le traitement du lymphome folliculaire avancé non précédemment traités est fondée principalement sur une étude ouverte randomisée (étude GALLIUM). Cette étude a comparé GAZYVARO associé à une chimiothérapie d'induction (CHOP, CVP ou bendamustine) suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO en monothérapie au rituximab en association aux mêmes chimiothérapies (groupe R-chimio) suivi d'un traitement d'entretien par rituximab seul (groupe R-entretien).

A noter que l'étude a inclus une population plus large (nommée « population globale ») que celle ayant une histologie folliculaire : le lymphome de la zone marginale était également admis (ces deux types histologiques faisant parties des LNH indolents). Néanmoins, l'objectif principal de l'étude devait porter sur la population de patients atteints de LF correspondant à celle du libellé de l'AMM et non sur la population globale de l'étude.

A l'issu d'un suivi médian de 34,8 mois dans le groupe Gchimio-G et de 34,4 mois dans le groupe R/chimio-R, la médiane de survie sans progression évaluée par les investigateurs (critère de jugement principal) n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de la population LF-ITT. Le pourcentage de patients ayant présenté un événement de progression ou un décès a été de 16,8% dans le groupe GChimio-G et 24,0% dans le groupe RChimio-R ($HR_{\text{stratifié}} = 0,66$, $IC_{95\%} [0,51 ; 0,85]$, $p=0,0012 < \alpha$ à la limite pré-spécifiée significative de 0,012).

A noter que cette analyse intermédiaire a été considérée comme étant l'analyse finale par le comité de surveillance des données car l'objectif principal avait déjà été atteint.

Le pourcentage de patients évalué par l'investigateur dans la population ITT globale (LF + LZM ; $n=702$ dans le groupe Gchimio-G et 699 dans le groupe comparateur) ayant présenté un événement de progression ou de décès (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 17,4% dans le groupe Gchimio-G et de 24,5% dans le groupe Rchimio-R ($HR : 0,68 [0,54 ; 0,85]$, $p=0,0009$).

Les taux de réponse complète évalués par l'investigateur à la fin de l'induction dans la population LF-ITT avec une évaluation sans TEP ont été de 19,5% dans le groupe GChimio-G et 23,8% dans le groupe RChimio-R soit une différence de -4,3% [-9,1 ; 0,4], NS]. En absence de significativité sur ce critère de jugement secondaire, la séquence d'analyse hiérarchique des autres critères de jugement secondaires n'a pas été évaluée. Aucune donnée robuste sur la survie globale n'est disponible.

Compte tenu du schéma de l'étude, en l'absence notamment d'une randomisation avant son instauration en phase d'entretien, il n'est pas possible de distinguer l'apport de l'obinutuzumab selon les deux phases de traitement (induction, entretien).

Les arrêts d'au moins un des traitements de l'étude pour événement indésirable (EI) ont été de 16,3% dans le groupe Gchimio-G et de 14,2% dans le groupe Rchimio-R. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : neutropénie (43,9 % dans le groupe GChimio-G et 37,9% dans le groupe RChimio-R), neutropénie fébrile (6,9% versus 4,9%) et thrombopénie (6,1% versus 2,7%) ainsi que des réactions liées à la perfusion (6,7% versus 3,7%).

Le pourcentage de décès a été de 5,9% dans le groupe GChimio-G versus 7,7% dans le groupe RChimio-R. Les principaux EI ayant entraîné un décès dans le groupe GChimio-G ont été issus du SOC « Infections et infestations » (10 patients dont 4 patients atteints de pneumonie et 3 patients présentant des infections des voies respiratoires/pulmonaires) et du SOC « Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés » (6 patients).

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, ont été notamment répertoriés :

- des réactions liées à la perfusion : 68,2% dans le groupe Gchimio-G versus 58,5% dans le groupe Rchimio-R

- des neutropénies : 50,6% versus 45,1%
- des infections : 77,3% versus 70%. A la date de gel des données, le nombre de patients avec une infection non résolue ou en cours a été de 83/595 patients dans le groupe GCHimio-G et 48/597 patients dans le groupe RChimio-R.
- un syndrome de lyse tumorale pour 6 patients dans le groupe Gchimio-G versus 3 patients dans le groupe Rchimio-R
- une thrombopénie : 11,4% versus 7,5% dont une thrombopénie aigue pour 7 patients dans le groupe Gchimio-G versus aucun patient dans le groupe Rchimio-R
- des événements hémorragiques : 9,6% versus 10,4%
- un événement cardiaque : 13,1% versus 9,7% ; les événements les plus fréquents ont été : les palpitations (2,5% versus 2,7%), une tachycardie (2,7% versus 1,2%) et une fibrillation atriale (1,7% versus 1,3%). A la date de gel des données, le nombre de patients avec un événement cardiaque non résolu ou en cours a été de 12/595 patients dans le groupe GCHimio-G et 17/597 patients dans le groupe RChimio-R.
- une tumeur secondaire : 7,2% versus 5,0% parmi lesquels rencontrés plus fréquemment des cancers cutanés (16 patients dans le groupe GChimio-G versus 11 patients dans le groupe RChimio-R)

S'il est difficile au regard de l'évolution lente de la maladie d'obtenir des données sur la survie globale à un suivi médian de 34 mois, la Commission regrette que l'ordre hiérarchique des critères secondaires choisis dans l'étude ne permettra pas de conclure de façon robuste sur un bénéfice en survie globale à long terme au regard de l'analyse hiérarchisée effectuée.

La Commission s'interroge également sur la transposabilité des données observées au cours de l'étude GALLIUM à la population française au regard notamment :

- du faible nombre de patients français inclus (2,5% des patients),
- de l'âge médian des patients (59 ans) plus jeune qu'attendu,
- de la proportion non négligeable de patients peu sévères avec un score pronostique faible (20%),
- du fait que seulement 30% des patients inclus dans l'étude ont été traités par CHOP en induction, alors que ce protocole serait principalement utilisé en France selon avis d'expert

Compte-tenu de l'absence de donnée robuste sur la survie globale, de la démonstration d'un gain sur la survie sans progression avec des limites méthodologiques en ouvert (évaluation en ouvert par l'investigateur) ainsi que du profil de tolérance, GAZYVARO ne permet pas de répondre au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'a été citée par le laboratoire dans son dossier.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

En première ligne de traitement, d'après les recommandations nationales et internationales, les patients avec une masse tumorale importante et une maladie disséminée (stade III/IV) reçoivent une immunochimiothérapie, 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.

Les dernières recommandations du NCCN, publiées en 2018³³, préconisent préférentiellement en 1^{ère} ligne les traitements suivants : la bendamustine en association à l'obinutuzumab, la bendamustine en association au rituximab, CHOP en association à l'obinutuzumab, RCHOP, CVP en association à l'obinutuzumab et RCVP. Les autres traitements recommandés en dernier lieu sont le rituximab en monothérapie (dans le cas des lymphomes folliculaires faibles masses) ou en association au lenalidomide.

Considérant les données disponibles, GAZYVARO en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO chez les patients répondeurs, est un traitement de première intention chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités.

³³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) B-celle lymphomas version 3. April 13, 2018

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 qui lorsqu'ils sont avancés, engagent le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Au regard des données d'efficacité en termes de survie sans-progression dans une maladie d'évolution lente, et considérant son profil de tolérance, son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie lorsqu'elle est avancée,
- sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- des limites de l'étude GALLIUM qui a évalué la survie-sans-progression dans une étude en ouvert par les investigateurs,
- de l'impossibilité de pouvoir à terme conclure de façon robuste sur un effet sur la survie globale au regard de la hiérarchie des critères de l'étude,
- des doutes en terme de transposabilité des données observées au cours de l'étude GALLIUM à la population française au regard des caractéristiques des patients inclus (âge, score pronostique...),
- de l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins de par à la fois une durée d'hospitalisation plus longue par rapport à l'administration du MABTHERA sous forme sous-cutanée et de par les jours d'hospitalisations supplémentaires (GAZYVARO IV nécessitant deux administrations supplémentaires au cours du cycle 1 par rapport à MABTHERA IV),

GAZYVARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la stratégie thérapeutique incluant GAZYVARO associé à une chimiothérapie d'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 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 :

- de la démonstration de la supériorité de la stratégie GChimio-G par rapport à RChimio-R en termes de survie sans progression,
- des limites méthodologiques de cette démonstration dans la mesure où la survie sans progression a été évaluée par les investigateurs dans une étude en ouvert,
- de l'absence de donnée robuste en termes de survie globale dans une maladie d'évolution lente et pour laquelle le schéma méthodologique de l'étude ne permettra pas de disposer de ces données à long terme,
- du profil de tolérance globalement plus défavorable que celui des protocoles à base de rituximab avec notamment des effets indésirables cardiaques et infectieux plus

nombreux dans le groupe GChimio-G par rapport au groupe RChimo-R : respectivement 13,1% versus 9,7% et 77,3% versus 70%,
la Commission considère que GAZYVARO en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au rituximab en association à une chimiothérapie d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs.

010.3 Population cible

La population cible de GAZYVARO dans son extension d'indication est celle des patients atteints de lymphome folliculaire à un stade avancé non précédemment traités.

Selon les derniers chiffres de l'INVS, basés sur les registres du réseau FRANCIM, environ 2 500 nouveaux cas de lymphome folliculaire ont été diagnostiqués en France en 2012³⁴.

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 cas³⁵, ainsi, entre 2 125 à 2 250 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
 - les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, représentant entre 20% à 30% des cas (selon avis d'experts), ne relèvent que d'une surveillance régulière ;
- Par conséquent, un traitement de première ligne serait instauré chez 1 490 à 1 800 patients atteints de LF à un stade avancé et avec une forte masse tumorale chaque année en France.

En conclusion, la population cible de GAZYVARO dans cette indication peut être estimée entre 1 490 et 1 800 patients par an en France.

³⁴ Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. 2016, Institut de veille sanitaire (InVS).

³⁵ 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;2576- 82

011 ANNEXE 1 : DÉFINITION DES RÉPONSES SELON LES CRITÈRES DE L'INTERNATIONAL WORKING GROUP 2007

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Rate/foie	Moelle osseuse
Complète	Disparition de toute manifestation de la maladie	a) TEP positive avant traitement ou type histologique avide pour le 18FDG : TEP négative (même si masse résiduelle) b) TEP négative avant traitement ou type histologique peu avide : normalisation de la taille des ganglions (grand diamètre < 1,5 cm)	Normaux/ Disparition des nodules	Absence d'infiltration sur biopsie répétée ; si la morphologie est indéterminée, l'immunohistochimie doit être négative
Partielle	Régression des masses mesurables et absence de nouvelle localisation	Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des six localisations initialement les plus volumineuses a) si TEP initialement positive ou type avide : persistance d'un ou plusieurs foyers sans nouvelle hyperfixation b) si TEP négative ou variable avant traitement : régression au scanner	Pas d'augmentation de la taille Régression $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des nodules	Non pertinent si positif avant le traitement ; le type de cellule doit être spécifié
Maladie stable	Absence de réponse ou de progression	a) si TEP positive avant traitement : TEP positive dans les sites initiaux de la maladie et absence de nouveaux sites au TEP ou au scanner b) si TEP négative : pas de modifications de la taille des lésions initiales au scanner		
Progression ou rechute	Apparition d'une nouvelle localisation ou augmentation $\geq 50\%$ à partir du nadir	- Apparition d'une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s) > 1,5 cm (quel que soit l'axe), ou augmentation $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres d'une lésion connue, ou augmentation $\geq 50\%$ du diamètre maximal d'un ganglion connu de petit axe > 1 cm - Lésions toujours positives en TEP, lorsque initialement positives	Augmentation > 50% à partir du nadir de la somme des produits des diamètres de toute lésion connue	Nouvel infiltrat ou récive

RCP soumis lors de la précédente évaluation par la Commission (13/06/2016)	RCP en vigueur (18/09/2017)
4.1 Indications thérapeutiques [...]	4.1 Indications thérapeutiques [...] Lymphome folliculaire (LF) Gazyvaro associé à une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro chez les patients répondeurs, est indiqué chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités (voir rubrique 5.1). [...]
4.2 Posologie et mode d'administration [...] Dose [...] Lymphome folliculaire (LF) [...] Induction (en association à la bendamustine ²) 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.	4.2 Posologie et mode d'administration Dose [...] Lymphome folliculaire (LF) [...] Patients atteints de lymphome folliculaire non précédemment traités Induction (en association à la chimiothérapie ²) Gazyvaro doit être administré avec la chimiothérapie de la manière suivante : • Six cycles de 28 jours en association à la bendamustine² ou, • Six cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone (CHOP), suivis de 2 cycles supplémentaires de Gazyvaro seul ou, • Huit cycles de 21 jours en association à cyclophosphamide, vincristine et prednisone/ prednisolone/ méthylprednisolone (CVP). Entretien Les patients en réponse complète ou partielle après traitement d'induction par Gazyvaro en association à la chimiothérapie (CHOP ou CVP ou bendamustine) 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 2 ans. 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. Induction (en association à la bendamustine ²)

[...]

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.

Report ou omission d'une dose

Si une injection prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans attendre l'injection suivante prévue. Pendant le traitement d'induction, il est recommandé de maintenir l'intervalle prévu entre 2 administrations de Gazyvaro. Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.

Adaptations posologiques au cours du traitement (toutes indications)

Aucune réduction de dose de Gazyvaro n'est recommandée.

Pour la prise en charge des événements indésirables symptomatiques (y compris les réactions liées à la perfusion), voir paragraphe ci-dessous (Prise en charge des réactions liées à la perfusion, ou la rubrique 4.4).

[...]

Populations particulières

[...]

Tableau 5 Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité chez les patients atteints de LLC (en cas de réactions liées à la perfusion, voir « Prise en charge des réactions liées à la perfusion »)

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (100 mg)	Administrer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de

Gazyvaro doit être administré en six cycles de 28 jours en association à la bendamustine².

Entretien

Les patients en réponse complète ou partielle ou avec une maladie stable après le traitement d'induction par Gazyvaro en association à la bendamustine (c'est-à-dire 6 cycles de traitement initiaux) 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 2 ans.

[...]

Durée du traitement

Traitement d'induction d'environ 6 mois (six cycles de traitement par Gazyvaro de 28 jours chacun, en cas d'association à la bendamustine, ou huit cycles de traitement par Gazyvaro de 21 jours chacun en cas d'association à CHOP ou CVP), suivi d'un traitement d'entretien une fois tous les 2 mois jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de 2 ans.

Report ou omission d'une dose

Si une injection prévue de Gazyvaro est omise, elle doit être administrée dès que possible, sans l'annuler ni attendre l'injection suivante prévue. En cas de survenue d'une toxicité au cours du Cycle 1 nécessitant un report des doses de J8 ou J15, ces doses doivent être administrées après la résolution de la toxicité. Dans ce cas, toutes les visites ultérieures et le début du Cycle 2 seront décalés pour tenir compte du retard survenu au cours du Cycle 1.

Pendant le traitement d'entretien, il est recommandé de maintenir le calendrier initial des injections.

Adaptations posologiques au cours du traitement (toutes indications)

Aucune réduction de dose de Gazyvaro n'est recommandée.

Pour la prise en charge des événements indésirables symptomatiques (y compris les réactions liées à la perfusion), voir paragraphe ci-dessous (Prise en charge des réactions liées à la perfusion, ou la rubrique 4.4).

[...]

Populations particulières

[...]

Tableau 54 Leucémie lymphoïde chronique : Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité et recommandations en cas de réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
		La vitesse de perfusion peut être augmentée à condition que cela puisse être toléré par le patient. Pour la prise en charge des réactions liées

Cycles 2 -6		perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était $\geq$ 100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J15 (1 000 mg)	
	J1 (1 000 mg)	

Tableau 6 Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité chez les patients atteints de LF (en cas de réactions liées à la perfusion, voir « Prise en charge des réactions liées à la perfusion »)

Cycle 1		à la perfusion qui surviennent lors de la perfusion, voir "Prise en charge des réactions liées à la perfusion".
	J1 (100 mg)	Administrer à une vitesse de 25 mg/h sur 4 heures. Ne pas augmenter la vitesse de perfusion.
	J2 (ou J1 suite) (900 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, débiter l'administration à une vitesse de 25 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers d'au maximum 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg) J15 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était $\geq$ 100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
Cycles 2 - 6	J1 (1 000 mg)	Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

Tableau 6 5 Vitesse de perfusion standard en l'absence de réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité chez les patients atteints de LF (en cas de réactions liées à la perfusion, voir « Prise en charge des réactions liées à la perfusion »)

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (1 000 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était ≥ 100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	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	

Cycle	Jour du traitement	Vitesse de perfusion
Cycle 1	J1 (1 000 mg)	Administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de la perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	J8 (1 000 mg)	Sans réaction liée à la perfusion ou en cas de réaction liée à la perfusion de grade 1 lors de la perfusion précédente, lorsque la vitesse finale de la perfusion était >100 mg/h, les perfusions peuvent être débutées à une vitesse de 100 mg/h et augmentées par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h. Si le patient a présenté une réaction liée à la perfusion de grade $\square$ 2 lors de la perfusion précédente, administrer à une vitesse de 50 mg/h. La vitesse de perfusion pourra être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
	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	

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
[...]

Sur la base d'une analyse en sous-groupes dans le lymphome folliculaire non précédemment traité, l'efficacité chez les patients ayant un score FLIPI de faible risque (0-1) est actuellement non concluante (voir la section 5.1). Le choix thérapeutique pour ces patients doit tenir compte du profil de sécurité global de Gazyvaro associé à la chimiothérapie et de la situation spécifique du patient.
[....]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
[...]

Sur la base d'une analyse en sous-groupes dans le lymphome folliculaire non précédemment traité, l'efficacité chez les patients ayant un score FLIPI de faible risque (0-1) est actuellement non concluante (voir la section 5.1). Le choix thérapeutique pour ces patients doit tenir compte du profil de sécurité global de Gazyvaro associé à la chimiothérapie et de la situation spécifique du patient.
[....]

<u>Infections</u> [...]	<u>Infections</u> [...] Dans les études dans le lymphome folliculaire, une incidence élevée d'infections a été observée à toutes les phases des études, y compris le suivi, l'incidence la plus élevée étant observée au cours de la phase d'entretien. Au cours de la phase de suivi, les infections de grade 3 à 5 sont observées plus souvent chez les patients ayant reçu Gazyvaro plus bendamustine au cours de la phase d'induction. [...]
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés au cours du traitement et du suivi des patients dans les deux études cliniques pivots, BO21004/CLL11, N = 781, et GAO4753g, N = 396 patients, chez des patients atteints de LLC non préalablement traités et chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi, 81,1% des patients avaient un LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab. Ces études ont évalué Gazyvaro administré en association à différentes chimiothérapies (chlorambucil pour la LLC, bendamustine pour le LNHi) et en monothérapie pour le traitement d'entretien (dans le LNHi uniquement). Le protocole de l'étude GAO4753g a défini la population de patients inclus comme étant des patients atteints d'un LNHi, étudiant notamment les patients atteints de LF. [...] Le tableau 7 résume les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée (différence ≥ 2 %) chez les patients atteints de LLC recevant Gazyvaro plus chlorambucil versus chlorambucil seul ou rituximab plus chlorambucil (étude BO21004/CLL11) et chez les patients atteints d'un LNHi recevant Gazyvaro plus bendamustine, suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien chez certains patients versus bendamustine seule (étude GAO4753g).	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u> Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés au cours du traitement d'induction, du traitement d'entretien et du suivi des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) dont le LF ; du traitement et du suivi des patients atteints de LLC dans les trois études cliniques pivots : • BO21004/CLL11 (N = 781) : patients atteints de LLC non précédemment traités • BO21223/GALLIUM (N = 1390) : patients atteints d'un LNHi non précédemment traités (86 % des patients avaient un LF) • GAO4753g/GADOLIN (N = 392) : patients atteints de LNHi (81% des patients avaient un LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab. Ces études ont évalué Gazyvaro administré en association au chlorambucil pour la LLC et à la bendamustine, au CHOP ou au CVP, suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien pour le LNHi. Les études BO21223/GALLIUM et GAO4753g/GADOLIN ont inclus des patients atteints d'un LNHi, notamment des patients atteints de LF. [...] Le tableau 6 résume les effets indésirables des études pivots (BO21004/CLL11, O21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) survenus avec une incidence plus élevée (différence ≥ 2 %) versus le bras comparateur, dans au moins une étude pivot chez les : • Patients atteints de LLC recevant Gazyvaro plus chlorambucil versus chlorambucil seul ou rituximab plus chlorambucil (étude BO21004/CLL11) • Patients atteints d'un LNHi non précédemment traités recevant Gazyvaro plus chimiothérapie (bendamustine, CHOP, CVP), suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien chez les patients répondeurs, versus rituximab plus chimiothérapie, suivi de rituximab en traitement d'entretien chez les patients répondeurs (étude BO21223/GALLIUM) • Patients atteints d'un LNHi en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab recevant Gazyvaro plus bendamustine, suivi de Gazyvaro en traitement

[...]

Tableau résumé des effets indésirables

Tableau 7 Résumé des effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée (différence $\geq 2\%$) chez les patients[#] recevant Gazyvaro + chimiothérapie ou seul

Fréquence	Tout grade Gazyvaro+ chlorambucil ou Gazyvaro + bendamustine (induction) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien	Grade 3 à 5 [†] Gazyvaro+ chlorambucil ou Gazyvaro + bendamustine (induction) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien
Infections and infestations		
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, sinusite	
Fréquent	Infection urinaire, rhinopharyngite, herpès buccal, rhinite, pharyngite, infection pulmonaire, grippe	Infection urinaire
Peu fréquent		Rhinopharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)		
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané	Carcinome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie, thrombopénie, anémie	Neutropénie, thrombopénie
Fréquent	Leucopénie, douleurs	Anémie, leucopénie

d'entretien chez certains patients versus bendamustine seule (étude GAO4753g/GADOLIN).

Les incidences présentées dans le tableau 6 (tout grade et grade 3 à 5) correspondent à l'incidence la plus élevée rapportée dans l'une des trois études pour cet effet indésirable.[...]

Tableau résumé des effets indésirables

Tableau 7-6 Résumé des effets indésirables rapportés avec une incidence plus élevée (différence $\geq 2\%$ versus le bras comparateur) chez les patients[#] recevant Gazyvaro + chimiothérapie* ou seul

Fréquence	Tout grade Gazyvaro+ chimiothérapie* (LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien (LNHi)	Grade 3 à 5 [†] Gazyvaro+ chimiothérapie* (LLC, LNHi) suivi de Gazyvaro en traitement d'entretien (LNHi)
Infections and infestations		
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, sinusite ^s , infection urinaire, pneumonie ^s , zona ^s	
Fréquent	Infection urinaire, rhinopharyngite, herpès buccal, rhinite, pharyngite, infection pulmonaire, grippe, rhinopharyngite	Infection urinaire, pneumonie, infection pulmonaire, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, zona
Peu fréquent		Rhinopharyngite, rhinite, grippe, herpès buccal
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)		
Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané	Carcinome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Neutropénie ^s , thrombopénie, anémie, leucopénie	Neutropénie, thrombopénie
Fréquent	Leucopénie, douleurs ganglionnaires	Anémie, leucopénie

nt	ganglionnaires		Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie, hypokaliémie	Syndrome de lyse tumorale, hypokaliémie
Fréquent	Syndrome de lyse tumorale, hyperuricémie	Syndrome de lyse tumorale	Peu fréquent		Hyperuricémie
Peu fréquent		Hyperuricémie	Affections du système nerveux		
Affections psychiatriques			Très fréquent	Céphalées	
Fréquent	Dépression		Peu fréquent		Céphalées
Affections oculaires			Affections psychiatriques		
Fréquent	Hyperhémie oculaire		Très fréquent	Insomnie	
Affections cardiaques			Fréquent	Dépression, anxiété	
Fréquent	Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque		Peu fréquent		Insomnie, dépression, anxiété
Peu fréquent		Fibrillation auriculaire	Affections oculaires		
Affections vasculaires			Fréquent	Hyperhémie oculaire	
Fréquent	Hypertension	Hypertension	Affections cardiaques		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Fréquent	Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque	Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque
Très fréquent	Toux		Affections vasculaires		
Fréquent	Congestion nasale, rhinorrhée		Fréquent	Hypertension	Hypertension
Affections gastro-intestinales			Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Très fréquent	Diarrhée, constipation		Très fréquent	Toux	
Fréquent	Dyspepsie, colite, hémorroïdes	Diarrhée	Fréquent	Congestion nasale, rhinorrhée, oropharyngée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Peu fréquent		Toux, oropharyngée
Fréquent	Alopécie, prurit, sueurs nocturnes, eczéma		Affections gastro-intestinales		
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Très fréquent	Diarrhée, constipation	
			Fréquent	Dyspepsie, colite, hémorroïdes	Diarrhée, colite
			Peu fréquent		Constipation, hémorroïdes
			Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
			Très fréquent	Alopécie, prurit,	
			Fréquent	Sueurs nocturnes, eczéma	
			Peu fréquent		Prurit, sueurs nocturnes
			Affections musculo-squelettiques et systémiques		

Très fréquent	Arthralgie		Très fréquent	Arthralgie ^s , Douleurs dorsales,	
Fréquent	Douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs dans les extrémités, douleurs osseuses		Fréquent	Douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs dans les extrémités, douleurs osseuses	Douleurs dans les extrémités
Peu fréquent		Arthralgie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo-squelettiques	Peu fréquent		Arthralgie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs osseuses
Affections du rein et des voies urinaires			Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Dysurie, incontinence urinaire		Fréquent	Dysurie, incontinence urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Peu fréquent		Dysurie, incontinence urinaire
Très fréquent	Fièvre, asthénie		Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fréquent	Douleurs thoraciques		Très fréquent	Fièvre, asthénie	
Peu fréquent		Fièvre	Fréquent	Douleurs thoraciques	Fièvre, asthénie
Investigations			Peu fréquent		Douleurs thoraciques
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, prise de poids	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles	Investigations		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, prise de poids	Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles
Très fréquent	Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		
[#] avec une incidence plus élevée (différence ≥ 2 % entre les bras de traitement). Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études BO21004 / patients atteints de LLC non préalablement traités et GAO4753g / patients atteints de LNH ⁱ réfractaires au rituximab)			Très fréquent	Réactions liées à la perfusion	Réactions liées à la perfusion
[†] Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec une différence ≥ 2 % entre les bras de traitement * Chimiothérapie : chlorambucil dans la LLC ; bendamustine, CHOP, CVP dans			[#] avec une incidence plus élevée (différence ≥ 2 % entre les bras de traitement). Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études BO21004 / patients atteints de LLC non précédemment traités, BO21223 / patients atteints de LNH ⁱ avancé non précédemment traités et GAO4753g / patients atteints de LNH ⁱ réfractaires au rituximab) [†] Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec une différence ≥ 2 % entre les bras de traitement * Chimiothérapie : chlorambucil dans la LLC ; bendamustine, CHOP, CVP dans		

† Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé avec une différence □ 2 % entre les bras de traitement

[...]

Description de certains effets indésirables

Réactions liées à la perfusion

Les symptômes les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) associés aux réactions liées à la perfusion ont été les suivants : nausées, fatigue, frissons, hypotension, fièvre, vomissements, dyspnée, bouffées vasomotrices, hypertension, céphalées, tachycardie, étourdissements et diarrhée.[...]

Leucémie lymphoïde chronique

[...]. L'incidence des réactions liées à la perfusion a été de 65 % lors de la perfusion des 1 000 premiers mg de Gazyvaro (20 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 à 5, ~~aucun événement fatal n'a été rapporté~~). [...] Chez les patients ayant bénéficié des mesures combinées pour la prévention des réactions liées à la perfusion (~~corticoïde approprié, analgésique/antihistaminique oral, suspension du traitement antihypertenseur le matin de la première perfusion et administration sur 2 jours de la dose de J1 du cycle 1~~) décrites à la rubrique 4.2, une diminution de l'incidence des réactions liées à la perfusion tous grades confondus a été observée.[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Au cours du cycle 1, l'incidence globale des réactions liées à la perfusion a été plus élevée chez les patients ~~traités par Gazyvaro et bendamustine (G+B) (55 %) par rapport aux patients recevant bendamustine (B) seule (42 %) (des réactions liées à la perfusion de grade 3 à 5 étant rapportées chez respectivement 9 % et 2 % des patients et aucun événement fatal n'étant rapporté)~~. Chez les patients recevant G+B, l'incidence des réactions liées à la perfusion a été la plus élevée à J1 (38 %) et elle a diminué progressivement à J2, J8 et J15 (respectivement 25 %, 7 % et 4 %). Au cours du cycle 2, l'incidence des réactions liées à la perfusion a été plus faible chez les patients recevant G+B (24 %) par rapport aux patients recevant bendamustine (B) seule (32 %). L'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions suivantes a été comparable dans les deux groupes et elle a diminué lors de chaque cycle. Des réactions liées à la perfusion ont également été observées chez 8 % des patients au cours de la période du traitement d'entretien par Gazyvaro.[...].

Neutropénie et infections

[...]

le LNHi, incluant le LF

^s observé également au cours du traitement d'entretien avec une incidence plus élevée d'au moins 2 % dans le bras Gazyvaro (BO21223)

[...]

Description de certains effets indésirables

[...]

Réactions liées à la perfusion

Les symptômes les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) associés aux réactions liées à la perfusion ont été les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, étourdissement, fatigue, frissons, fièvre, hypotension, bouffées vasomotrices, hypertension, tachycardie, dyspnée, et **gêne thoracique**. [...]

Leucémie lymphoïde chronique

[...]. L'incidence des réactions liées à la perfusion a été de 65 % lors de la perfusion des 1 000 premiers mg de Gazyvaro (20 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 **à 4**). [...]

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Des réactions liées à la perfusion de grade 3 à 4 sont survenues chez 12 % des patients. Au cours du cycle 1, l'incidence globale des réactions liées à la perfusion a été plus élevée chez les patients **recevant Gazyvaro plus chimiothérapie par rapport aux patients du bras comparateur**. Chez les patients recevant Gazyvaro plus chimiothérapie, l'incidence des réactions liées à la perfusion a été la plus élevée à J1 et elle a diminué progressivement lors des perfusions suivantes. Cette tendance à la baisse s'est poursuivie pendant le traitement d'entretien par Gazyvaro seul. Au-delà du cycle 1, l'incidence des réactions liées à la perfusion lors des perfusions suivantes a été comparable **entre les deux bras**. [...]

Neutropénie et infections

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire
~~L'incidence des neutropénies a été plus élevée dans le groupe Gazyvaro plus bendamustine (G+B) par rapport au groupe bendamustine (B) seule (respectivement 38 % et 32 %). L'incidence des infections a été de 65 % dans le groupe G+B et de 56 % dans le groupe B (des événements de grade 3 à 5 étant rapportés chez respectivement 18 % et 17 % des patients et des événements fatals étant rapportés chez 5 patients (3 %) dans le groupe G+B et chez 7 patients (4 %) dans le groupe B). Des cas de neutropénie prolongée (3 % dans le groupe G+B) et de neutropénie tardive (7 % dans le groupe G+B) ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).~~

Thrombopénie

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

~~L'incidence des thrombopénies a été plus faible dans le groupe Gazyvaro plus bendamustine (G+B) (15 %) par rapport au groupe bendamustine (B) seule (24 %). L'incidence des événements hémorragiques (11 % G+B, 10 % B) et des événements hémorragiques de grade 3 à 5 (5 % G+B, 3 % B) a été similaire dans les deux groupes de traitement et aucun événement fatal n'a été rapporté.~~

Populations particulières

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

~~Dans l'étude pivot dans le LNHi, 44 % (85 sur 194) des patients traités par Gazyvaro plus bendamustine étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence cliniquement pertinente des données de sécurité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.~~

Insuffisance rénale

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Dans l'étude pivot dans le LNHi, un petit sous-groupe de 8 % (15 sur 194) de patients traités par Gazyvaro plus bendamustine présentait une insuffisance rénale modérée (ClCr < 50 ml/min).[...]

Dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie, l'incidence des neutropénies de grade 1 à 4 (50%) a été plus élevée par rapport au bras comparateur, avec un risque accru au cours de la période d'induction. L'incidence de neutropénie prolongée et de neutropénie tardive a été respectivement de 3 % et 7 %. L'incidence des infections a été de 81% dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie (des événements de grade 3 à 5 étant rapportés chez 22% des patients et des événements fatals étant rapportés chez 3 % des patients). Les patients ayant reçu une prophylaxie par G-CSF ont présenté un taux plus faible d'infections de grade 3 à 5 (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie et événements hémorragiques

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

L'incidence des thrombopénies a été de 14 %. Les thrombopénies ont été plus fréquentes au cours du cycle 1 dans le bras Gazyvaro plus chimiothérapie. Les thrombopénies survenant pendant ou au cours des 24 heures suivant la fin de la perfusion (thrombopénies aiguës) ont été plus fréquentes chez les patients du bras Gazyvaro plus chimiothérapie que dans le bras comparateur. L'incidence des événements hémorragiques a été similaire dans tous les bras de traitement. Des événements hémorragiques et des événements hémorragiques de grade 3 à 5 sont survenus chez respectivement 12 % et 5 % des patients. Des événements hémorragiques fatals se sont produits chez moins de 1 % des patients ; aucun n'est survenu au cours du cycle 1.

Populations particulières

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Dans les études pivots (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dans le LNHi, les patients âgés de 65 ans ou plus ont présenté plus d'événements indésirables graves et d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement ou le décès que les patients de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

[...]

Lymphome non hodgkinien indolent incluant le lymphome folliculaire

Dans les études pivots (BO21223/GALLIUM, GAO4753g/GADOLIN) dans le LNHi, respectivement 5 % (35 sur 698) et 8 % (15 sur 194) de patients traités par Gazyvaro présentaient une insuffisance rénale modérée (ClCr < 50 ml/min). [...]