



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 19

Création : 05/2015

Révision : 08/2024

- Recommandations ESMO « Diagnostic, traitement et suivi des lymphomes folliculaires » (11/2020)
- Recommandations ESMO « Diagnostic, traitement et suivi dans la leucémie lymphoïde chronique » (07/2024)

INDICATIONS AMM

RCP Gazyvaro® (EPAR/EMA) Rév. 16 du 20/11/2023

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** de l'adulte, **non précédemment traité**, et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, **en association avec le chlorambucil**

AMM européenne	■ 23/07/2014
Avis de la transparence	■ <u>18/02/2015</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>24/12/2015</u>
Inscription liste en sus	■ <u>24/12/2015</u>

SMR : important/ASMR III modérée. Efficacité supérieure à rituximab /chlorambucil (réduction du taux de maladie résiduelle). Toxicité plus élevée de la bithérapie comprenant obinutuzumab (hématologique et réactions liées à la perfusion).

Place dans la stratégie thérapeutique : médicament de 1^{ère} intention

Pertinence scientifique :

► Une phase III (Goede et al. 2014) (n=781), multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert, en deux étapes et à trois bras, évaluant l'efficacité et la tolérance de Gazyvaro® + chlorambucil (G-Clb) vs rituximab + chlorambucil (R-Clb) ou chlorambucil (Clb) seul, a été conduite chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non préalablement traitée présentant des comorbidités. Le **risque de progression de la maladie ou de mortalité** a été plus faible dans le bras **G-Clb** vs le bras R-Clb et le bras Clb pour tous les sous-groupes, à l'exception du sous-groupe de patients présentant une délétion 17p. Pour les sous-groupes, la réduction du risque de progression de la maladie ou du décès est comprise entre 92% et 58% pour G-Clb versus Clb et entre 72% et 29% pour G-Clb versus R-Clb. Une réponse complète a été observée chez 20,7% des patients du groupe G-Clb vs 7,0% dans le groupe R-Clb.

- **Lymphome folliculaire (LF)** en association à la bendamustine suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab chez les patients **non répondeurs ou en progression** pendant ou dans les 6 mois après un traitement incluant rituximab

AMM européenne	■ 13/06/2016
Avis de la transparence	■ <u>08/03/2017</u>
JO agrément aux collectivités	■ <u>01/02/2018</u>
Inscription liste en sus	■ <u>01/02/2018</u>

SMR important, ASMR V dans la stratégie de prise en charge de ces patients, compte tenu du gain observé sur la survie sans progression en faveur de Gazyvaro® en traitement d'induction, en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par Gazyvaro® par rapport à une induction par bendamustine seule ; des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française ; des réserves sur le bien-fondé du choix du schéma de l'étude GADOLIN (sans association au rituximab, sans traitement d'entretien), ce qui a pu favoriser le groupe Gazyvaro®.

Pertinence scientifique :

► Phase III (Sehn et al. 2016), multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué la bendamustine (G ; n=202) vs bendamustine + obinutuzumab (G+B ; n=194) chez des patients atteints de LNH_i en cas



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 19

Création : 05/2015

Révision : 08/2024

de non réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant rituximab. Une réduction statistiquement significative de 45% du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée dans le groupe G+B. Cette réduction du risque est plus marquée dans le sous-groupe prépondérant de patients ayant un LF (différence non significative dans la population de patients atteints de LNH; autre que folliculaire).

- **Lymphome folliculaire avancé non précédemment traité** : traitement d'induction par obinutuzumab en association à une chimiothérapie suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab chez les patients répondeurs

AMM européenne	■ 18/09/2017
Avis de la transparence	■ <u>18/04/2018</u>
JO agrément aux collectivités	■ <u>09/10/2018</u>
Inscription liste en sus	■ <u>09/10/2018</u>

SMR important, ASMR V par rapport à un traitement d'induction par rituximab+chimiothérapie (C) suivi par un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs :

- démonstration de la supériorité du schéma obinutuzumab+C vs rituximab+C ;
- limites méthodologiques (étude en ouvert) ;
- absence de donnée robuste en termes de survie globale ;
- profil de tolérance globalement plus défavorable que celui des protocoles à base de rituximab avec notamment des effets indésirables cardiaques et infectieux plus nombreux (respectivement 13,1% vs 9,7% et 77,3% vs 70%).

Pertinence scientifique :

► Etude BO21223/GALLIUM (Marcus et al. 2017) : phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 1 à 3a évaluant l'efficacité d'obinutuzumab (n=601) vs rituximab (n=601) associés à une chimiothérapie (bendamustine, CHOP ou CVP) suivi d'obinutuzumab ou de rituximab en traitement d'entretien chez les patients en réponse complète ou partielle.

Le taux de survie sans progression à 3 ans évalué par l'investigateur (critère principal) a été de 80,0% dans le groupe obinutuzumab et 73,3% dans le groupe rituximab, HR : 0,66 [IC_{95%} : 0,51-0,85].

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement chez les patients ayant un score FLIPI de 0 à 1.

INDICATIONS « MIROIR »

AMM/AAP attribuée à une spécialité en association avec l'obinutuzumab. Cette indication n'est pas mentionnée dans les RCP de l'obinutuzumab à ce jour.

Concernant la prise en charge de l'obinutuzumab, cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » ([Notice ministérielle, 01/2024](#))

- AMM miroir Imbruvica® (ibrutinib) : LLC en L1, association **ibrutinib et obinutuzumab**

AMM européenne	■ Imbruvica® : 02/08/2019
Avis HAS-CT	■ Imbruvica® : <u>20/03/2020</u>
JO agrément aux collectivités	■ Imbruvica® : Non
Inscription liste en sus	■ Imbruvica® : Non

SMR insuffisant. Malgré la démonstration de la supériorité de l'association ibrutinib + obinutuzumab par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab en termes de survie sans progression



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 19

Création : 05/2015

Révision : 08/2024

(HR=0,231 (IC95% : [0,145 ; 0,367]) la Commission souligne les nombreuses incertitudes quant à l'intérêt clinique de cette association considérant :

- l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène en termes de pronostic avec un comparateur qui n'est pas adapté pour la sous population à haut risque (environ 2/3 de l'effectif de l'étude),
- l'absence de gain démontré sur la survie globale,
- le surcroît de toxicité par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab notamment l'incidence des EI graves : 57,5% versus 34,8%,
- l'impact potentiellement négatif en termes de tolérance et de qualité de vie des patients par rapport à la monothérapie par ibrutinib en raison de l'ajout d'un antiCD20 injectable, et sans avantage démontré sur l'efficacité,
- l'absence de données permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard des alternatives, notamment la monothérapie par ibrutinib.

Pertinence scientifique :

- Etude de phase 3 ILLUMINATE (PCYC-1130-CA) (Moreno et al. 2019).

- **AMM miroir Calquence® (acalabrutinib) : LLC** chez les patients adultes en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités

AMM européenne

■ Calquence® : 05/11/2020

Indication ayant fait l'objet d'une ATUc/AAP (début : 09/07/20 ; fin 29/03/2023) avec le libellé suivant : « **LLC** chez les patients adultes en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, chez les patients non précédemment traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose »

Avis de la transparence

■ Calquence® : 05/05/2021 ; 13/04/2023

Agrément aux collectivités

■ Calquence® : 29/03/2023 (comprimés) ; 22/11/2023 (gélules) : prise en charge limitée aux patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 lorsqu'ils sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ; et chez les patients présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (délétion 17p ou mutation TP53). En outre, la prise en charge de la spécialité est subordonnée à la réalisation d'un ECG dès lors que le traitement par Calquence® est envisagé, ainsi qu'une surveillance cardiaque clinique et au besoin électrocardiographique attentive au cours du traitement.

Liste en sus

■ Calquence® : Non

- **SMR important, ASMR IV** par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab **uniquement** :

- chez les patients adultes **ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 et inéligibles** à un traitement à base de fludarabine à pleine dose,
- chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic (**délétion 17p ou mutation TP53**).

- **SMR insuffisant** dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC, en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, chez les patients **éligibles** à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et **ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53** au regard des alternatives.

Pertinence scientifique :

- Etude ELEVATE-TN (Sharman et al. 2020), randomisée, multicentrique, en ouvert.



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 19

Création : 05/2015

Révision : 08/2024

- **AMM miroir Venclyxto® (vénétoclax) : LLC** chez les patients adultes non précédemment traités en association avec l'obinutuzumab

AMM européenne

■ Venclyxto® : 09/03/2020

Pour rappel, une AAP avait été octroyée le 30/06/22 et renouvelée le 15/06/23 dans l'indication suivante « traitement en association avec l'obinutuzumab chez les patients adultes atteints de LLC non précédemment traités, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et : soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 »

Avis de la transparence

■ Venclyxto® : 29/06/2022

Agrément aux collectivités

■ Venclyxto® : 12/07/2023 uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine

Liste en sus

■ Venclyxto® : Non

- **SMR important, ASMR IV** pour l'association vénétoclax + obinutuzumab, par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab dans le traitement des patients atteints d'une LLC non précédemment traités, uniquement en présence d'une délétion 17p et/ou mutation TP53 ou chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine.

Le vénétoclax en association à l'obinutuzumab est une **option de traitement supplémentaire** pour ces populations. La Commission souligne que bien que ce traitement soit à privilégier par rapport aux protocoles d'immunochimiothérapie utilisés en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib, en l'absence de données comparatives, sa place par rapport aux inhibiteurs de BTK ne peut être déterminée.

- **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM à savoir chez les patients ne présentant pas de délétion 17p et/ou mutation TP53 et éligibles à un traitement à base de fludarabine.

- **AAP miroir Columvi® (Glofitamab) : Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, chez l'adulte inéligible à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, traitement en monothérapie.**

Un schéma de **prétraitement par Obinutuzumab à C1J1** est recommandé dans cette indication dans le RCP.

AAP

■ Columvi® : octroyée le 13/07/23 et renouvelée le 11/07/24

Une AMM a par ailleurs été attribuée le 07/07/2023 par l'EMA dans l'indication suivante (périmètre plus large) « Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute chez l'adulte, après au moins deux lignes de traitement systémique en monothérapie ».

Avis HAS-CT

■ Columvi® : 20/12/2023 : SMR important, ASMR V uniquement chez les patients en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T (correspond au périmètre de l'AAP). SMR insuffisant dans le reste du périmètre AMM

JO agrément aux collectivités

■ Columvi® : Non

Inscription liste en sus

■ Columvi® : Non

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, POUR LESQUELS UN EXAMEN DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

- Maladie (ou syndrome) de Sjögren (également appelé syndrome de Gougerot-Sjögren)



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

OBINUTUZUMAB

Nom commercial :

GAZYVARO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2024

Version : 19

Création : 05/2015

Révision : 08/2024

■ **PNDS maladie (ou syndrome) de Sjögren (03/2022)** : « chez les patients ayant répondu initialement au rituximab, mais immunisés contre ce produit, on peut proposer d'autres traitements anti-Lymphocytes B (l'obinutuzumab), après discussion avec un centre de référence ou de compétence. »

- Syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechute fréquente chez l'enfant

■ **PNDS syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (12/2022)** : « l'utilisation de biosimilaires du rituximab ou d'autres anticorps monoclonaux anti CD20 comme l'obinutuzumab ou l'ofatumumab a été rapportée dans le syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechute fréquente, avec un profil de tolérance et des modalités de surveillance comparable à ceux du rituximab. Leur place par rapport au rituximab reste à déterminer avec les essais randomisés à venir ».

- Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

■ **PNDS « Purpura thrombotique thrombocytopénique » (03/2023)** : « Chez les patients présentant des effets secondaires avec l'utilisation de rituximab, d'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 comme l'obinutuzumab [...] (hors AMM) pourraient être proposés et nécessitent ainsi d'être évalués. »

Références

- Goede, Valentin, Kirsten Fischer, Raymonde Busch, Anja Engelke, Barbara Eichhorst, Clemens M. Wendtner, Tatiana Chagorova, et al. 2014. "Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions." *The New England Journal of Medicine* 370 (12): 1101–10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313984>.
- Marcus, Robert, Andrew Davies, Kiyoshi Ando, Wolfram Klapper, Stephen Opat, Carolyn Owen, Elizabeth Phillips, et al. 2017. "Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma." *The New England Journal of Medicine* 377 (14): 1331–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598>.
- Moreno, Carol, Richard Greil, Fatih Demirkan, Alessandra Tedeschi, Bertrand Anz, Loree Larratt, Martin Simkovic, et al. 2019. "Ibrutinib plus Obinutuzumab versus Chlorambucil plus Obinutuzumab in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia (iLLUMINATE): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 20 (1): 43–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5).
- Sehn, Laurie H., Neil Chua, Jiri Mayer, Gregg Dueck, Marek Trněný, Kamal Bouabdallah, Nathan Fowler, et al. 2016. "Obinutuzumab plus Bendamustine versus Bendamustine Monotherapy in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (GADOLIN): A Randomised, Controlled, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 17 (8): 1081–93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3).
- Sharman, Jeff P., Miklos Egyed, Wojciech Jurczak, Alan Skarbnik, John M. Pagel, Ian W. Flinn, Manali Kamdar, et al. 2020. "Acalabrutinib with or without Obinutuzumab versus Chlorambucil and Obinutuzumab for Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukaemia (ELEVATE TN): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 395 (10232): 1278–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2).