

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2015
a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 17 juin 2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

ZYDELIG 100 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 279 596 6 0)

ZYDELIG 150 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 279 597 2 1)

Laboratoire GILEAD

DCI	idelalisib
Code ATC (2014)	L01XX47 (Autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou • comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i> et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. <p>Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. »</p>

SMR	Important
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la LLC ZYDELIG en association au rituximab, au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i> et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée. • Dans le LF ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la LLC ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation <i>TP53</i>, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie. Dans les autres cas de LLC, ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie. • Dans le LF ZYDELIG en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de LF réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	18 septembre 2014 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ATU de cohorte approuvée le 30 juin 2014

Classification ATC	2014 L : Antinéoplasiques et immuno-modulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres agents antinéoplasiques L01XX : Autres agents antinéoplasiques L01XX47 : idelalisib
--------------------	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de ZYDELIG 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés, dont le principe actif est l'idelalisib, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste sécurité sociale.

L'idelalisib est le premier inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ), qui est hyperactive dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

L'idelalisib induit l'apoptose et inhibe la prolifération des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux et des cellules tumorales primitives. Il inhibe également la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro-environnement tumoral, y compris les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou
- comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.

Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Zydelig doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de Zydelig est de 150 mg, par voie orale, deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Si le patient oublie de prendre une dose de Zydelig et s'en aperçoit dans les 6 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique normal. Si le patient oublie de prendre une dose et s'en aperçoit plus de 6 heures après, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais simplement poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Ajustement posologique

Transaminases hépatiques élevées

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'élévation de grade 3 ou 4 des aminotransférases (alanine aminotransférase [ALAT]/aspartate aminotransférase [ASAT] > 5 × limite supérieure de la normale [LSN]). Une fois les valeurs revenues à un niveau de grade 1 ou inférieur (ALAT/ASAT ≤ 3 × LSN), le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour.

Si l'événement ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant.

Si l'événement se reproduit, le traitement par Zydelig doit être suspendu jusqu'au retour à des valeurs de grade 1 ou inférieures, après quoi une reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée à la discrétion du médecin (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Diarrhée/colite

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de diarrhée/colite de grade 3 ou 4. Une fois la diarrhée/colite revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si la diarrhée/colite ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).

Pneumopathie

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de suspicion de pneumopathie. Une fois la pneumopathie résolue et si une remise sous traitement est appropriée, la reprise du traitement à la dose de 100 mg deux fois par jour peut être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Rash

Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de rash de grade 3 ou 4. Une fois le rash revenu à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si le rash ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8). »

« Mode d'administration

Zydelig doit être administré par voie orale. Il doit être indiqué aux patients d'avaler le comprimé entier. Le comprimé pelliculé ne doit être ni mâché, ni écrasé. Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture ».

05.1 Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect matures, avec envahissement sanguin et médullaire. Elle est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine.

En 2012, en France, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de LLC et lymphome lymphocytaire (LL), dont 60 % survenant chez l'homme¹. La LLC est une maladie du sujet âgé, l'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44 % des cas sont observés chez les plus de 75 ans. La LLC peut se transformer, dans 3 à 10 % des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter. Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

La classification de Binet² permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques, en fonction du nombre d'aires ganglionnaires atteintes, du taux d'hémoglobine et du taux de plaquettes :

- les patients de stade A, asymptomatiques et sans critères de gravité sont habituellement de bon pronostic avec une durée médiane de survie de plus de 10 ans,
- les patients de stade B, de pronostic intermédiaire ont une survie médiane d'environ 5 ans,
- les patients de stade C, de mauvais pronostic, ont une survie médiane réduite à environ 1,5 ans.

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle repose sur l'association d'immunothérapie et de chimiothérapie, et est guidée par l'âge, l'existence de comorbidité(s), le statut cytogénétique (présence d'une délétion 17p) et la nature des traitements antérieurs.

Les recommandations de la SFH 2012 préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. La recherche de la mutation *TP53* n'est pas systématique dans la pratique clinique. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* est associée à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immuno-chimiothérapie^{3 4}. Les patients porteurs de la mutation del17p ou *TP53* présentent une médiane de survie globale inférieure à 36 mois et un taux de survie à 10 ans inférieur à 30%⁵.

Les traitements habituellement utilisés dans le traitement de la LLC, indépendamment de la ligne de traitement sont :

- les chimiothérapies : la fludarabine (essentiellement en association au rituximab), le cyclophosphamide (souvent en association au rituximab et à la fludarabine : RFC), la bendamustine (souvent en association au rituximab), le chlorambucil (avec ou sans rituximab).

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2013.

² Binet J.L et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206

³ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2013; 88:804-16

⁴ Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-56.

⁵ Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013;121:1403-12

Les polychimiothérapies de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) sont utilisées plus rarement depuis l'arrivée de la fludarabine et du rituximab.

- les immunothérapies par anti-CD20 ou anti-CD54 : le rituximab, l'obinutuzumab, l'ofatumumab et l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement.

05.2 Dans le lymphome folliculaire

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes, le plus souvent issues de la lignée B (85% des cas). Les lymphomes folliculaires (LF) sont le deuxième type le plus courant de LNH (environ 22% des LNH). Ils sont souvent d'évolution lente (indolents) et peuvent être compatibles avec une vie sans traitement pendant plusieurs mois ou années.

Des données épidémiologiques récentes ont estimé que la survie globale à 5 ans est proche de 85% et de 73% à 10 ans chez des patients de plus de 60 ans atteints d'un lymphome indolent.

Aucun traitement y compris les intensifications avec autogreffe ne permet d'espérer une guérison.

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

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

Les critères amenant à instaurer un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performans status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante.

Les options thérapeutiques qui sont aujourd'hui proposées pour le traitement des LF sont la chimiothérapie, l'immunothérapie par anticorps monoclonaux, la radiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, utilisées seules, en association et/ou en séquentiel. Le traitement de choix repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction de type R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone).

Pour les patients atteints de LF réfractaire au rituximab et aux agents alkylants, traitements de référence en premières lignes, aucun traitement standard n'est recommandé en Europe et en France (ESMO et SFH). Il en est de même pour les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Dans la LLC

Le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique, de l'état général du patient et des traitements antérieurs. L'ofatumumab et l'alemtuzumab (disponible en ATU) sont les traitements habituellement utilisés en 2^{ème} ligne chez les patients atteints d'une LLC. L'alemtuzumab est le traitement recommandé en 1^{ère} ligne des LLC avec del17p.

DCI (NOM) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Ofatumumab (ARZERRA) GlaxoSmithKline	non	ARZERRA est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab. **	06/10/2010	Modéré	pas d'ASMR (V)	Oui
Alemtuzumab (CAMPATH) Genzyme	non	Traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLC-B) pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée	NA***	NA***	NA***	ATUn suite abrogation d'AMM
Ibrutinib (IMBRUVICA) Janssen-Cilag	non	Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée	17/06/2015	Important	III	Oui

**classe pharmaco-thérapeutique

** ARZERRA a obtenu une indication en association avec le chlorambucil ou la bendamustine, dans le traitement des patients atteints d'une LLC, qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine.

*** NA = Non applicable

6.1.2 Dans le lymphome folliculaire (LF)

Les comparateurs disposant d'une AMM dans la prise en charge du LF en rechute ou réfractaire sont : rituximab, bendamustine et ibritumomab tiuxétan.

A noter que ces 3 médicaments ne disposent pas d'une AMM superposable à celle de ZYDELIG (réfractaire à 2 lignes de traitements antérieurs).

DCI (NOM) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
Rituximab (MABTHERA) <i>Roche</i>	non	Traitement d'entretien chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera	08/11/2006	Important	Majeure (II)	Oui
Bendamustine (LEVACT) <i>Mundipharma</i>	non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.	06/10/2010	Important	Modérée (III)	Oui
Ibritumomab tiuxétan (ZEVALIN) <i>Spectrum Pharmaceutical</i>		Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	Modérée (III)	Oui

06.2 Autres technologies de santé

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée aux patients éligibles en cas de LLC en rechute précoce après un traitement de référence, ou présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53*.

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut également être proposée chez les patients éligibles.

► Conclusion

Dans la LLC et le LF tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats Unis	Oui, 23/07/2014	Périmètre de l'AMM (FDA)
Allemagne	Oui, 23/09/2014	Périmètre de l'AMM (EMA)
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Suède	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Finlande	Evaluation en cours	
Norvège	Evaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Dans la LLC

Le dossier déposé comporte :

- une étude de phase II (étude101-08) non comparative qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'idelalisib en association au rituximab chez 64 patients ayant une LLC ou un lymphome lymphocytaire (LL) naïfs de traitement.
- une étude de phase III (étude 312-0116⁶) randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité de l'association idelalisib + rituximab par rapport à rituximab seul en termes de survie sans progression (PFS) chez 220 patients ayant une LLC en rechute.

Etude 101-08

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, réalisée chez 64 patients âgés (≥ 65 ans) ayant une LLC ou un LL et naïfs de traitement.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité de l'idelalisib, 150 mg deux fois par jour pendant 12 cycles (48 semaines) + rituximab 375 mg/m² 1 fois par semaine pendant 2 cycles (soit un total de 8 injections).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR) défini comme le taux de patients obtenant une réponse partielle ou complète et évalué par un comité de revue indépendant (CRI).

Le taux de réponse globale attendu avec rituximab seul en première ligne était de 50%. L'hypothèse d'une amélioration du taux à 70% par l'ajout d'idelalisib a été retenue.

Au total, 64 patients ayant une LLC non précédemment traitée ont été inclus, dont 5 patients atteints de lymphome lymphocytaire (LL). L'âge médian était de 72 ans ([65-90] ans), tous les patients présentaient une LLC au stade C de Binet. Seuls 9 patients (n=9, 14,1%) avaient une délétion 17p et/ou une mutation *TP53*.

Vingt et un patients (n=21, 32,8%) ont arrêté l'étude, principalement suite à la survenue d'un évènement indésirable (n=17, 26,6%).

⁶ Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.

Un total de 62 patients ont obtenu une réponse globale soit un taux de réponse globale de 96,9% (IC_{95%} [89,2 ; 99,6]) dont 12 RC (18,8%) et 50 RP (78,1%).

Parmi les 9 patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53, tous ont obtenu une réponse globale (IC_{95%} [66,4 ; 100]), 3 patients ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. La durée de réponse médiane n'a pas été atteinte.

Etude 312-0116

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'idelalisib + rituximab (I+R) versus placebo + rituximab (Pbo+R) chez des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) déjà prétraités et non éligibles à une chimiothérapie cytotoxique pour la progression de leur maladie.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m² de surface corporelle, cycles suivants à 500 mg/m² de surface corporelle) en association à un placebo oral pris deux fois par jour ou bien à l'idelalisib 150 mg pris deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Etude 312-0116	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'ajout d'idelalisib au rituximab en termes de survie sans progression (PFS), chez des patients ayant une LLC et préalablement traités.
Méthode	Etude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative contrôlée versus placebo avec évaluation de la PFS par un comité de revue indépendant (CRI).
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 1 mai 2012 au 20 avril 2014 dans 58 centres répartis aux Etats Unis, France ⁷ , Royaume-Uni, Italie et Allemagne.
Population étudiée	
Critères d'inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> - LLC à cellules B, diagnostiquée selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) et documentée dans le dossier médical - LLC qui nécessite un traitement selon les critères de mise sous traitement de l'IWCLL - Présence d'adénopathies mesurables (≥ 1 adénopathie mesurant ≥ 2 cm de long et ≥ 1 cm de large à l'IRM ou au scanner) - Patient ayant précédemment reçu soit : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 doses d'au moins 1 traitement associé à un anticorps anti-CD20 • ≥ 2 cycles d'au moins 2 lignes de traitement associant au moins un agent cytotoxique - Pour les patients qui avaient reçu un anti-CD20 (ex : rituximab, ofatumumab, obinutuzumab), il devait y avoir la preuve qu'ils avaient répondu au traitement ou progressé ≥ 6 mois après la fin du traitement - Progression de la maladie < 2 ans après la fin du traitement précédent - Arrêt de tous les traitements de la LLC depuis ≥ 3 semaines avant la randomisation - Tous les effets indésirables des traitements antérieurs devaient être à un grade ≤ 1 avant la randomisation - Score de Karnofsky ≥ 40 - Patient éligible à un traitement sans agent cytotoxique pour une des trois raisons suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie ou thrombocytopénie de grade ≥ 3, attribuable à une myélotoxicité cumulative secondaire à l'administration antérieure d'agents cytotoxiques (documentée par une biopsie ostéomédullaire) • Clairance de la créatinine <60 ml/min – déterminée par la méthode de Cockcroft-Gault • Score CIRS >6

⁷ 6 patients français ont été inclus dans 3 centres : Lyon (n=4), Lille (n=1), Rouen (n=1).

Critères de non inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Transformation documentée de la LLC en lymphome agressif (ex : Syndrome de Richter) - Myélodysplasie de grade intermédiaire ou élevé - Traitement immunosuppresseur autre que des corticoïdes - Infection virale, bactérienne ou fongique au moment de la randomisation - Toute maladie hépatique
Groupes de traitement	<p>Ratio de randomisation 1 :1.</p> <p>Groupe idelalisib + rituximab (I+R) : 8 cycles de rituximab (toutes les 2 semaines pour les 4 premières injections puis toutes les 4 semaines pour les 4 dernières injections) à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle le premier cycle puis à 500 mg/m² les cycles suivants. + idelalisib 150 mg, deux fois par jour, administré par voie orale jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Groupe placebo + rituximab (Pbo+R) : 8 cycles de rituximab (toutes les 2 semaines pour les 4 premières injections puis toutes les 4 semaines pour les 4 dernières injections) à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle le premier cycle puis à 500 mg/m² les cycles suivants + placebo, deux fois par jour, administré par voie orale jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Critères de stratification à l'inclusion sur :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Présence de la délétion 17p et/ou de la mutation <i>TP53</i> 2. Statut mutationnel des gènes codant les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgHV)
Déroulement de l'étude	<p>L'étude s'est déroulée en 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phase de traitement : de la randomisation jusqu'à l'arrêt du traitement. - phase de suivi : étude d'extension (étude 117) proposée au moment de leur progression et non disponible à ce jour.
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) évaluée par un CRI</p> <p>Durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale (ORR : Objective Response Rate) évalué par le CRI et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères de réponse du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) établis en 2013 et selon les critères de Cheson (2012). - Taux de réponse ganglionnaire défini comme la proportion de patients ayant présenté une diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus longs des lésions de référence. Seuls les patients pour lesquels l'évaluation de départ et au moins 1 évaluation exploitable ultérieure étaient disponibles, ont été inclus dans cette analyse. - Survie globale (OS : Overall Survival) : durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. - Qualité de vie évaluée par l'échelle FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma), le score de Karnofsky et l'échelle EQ-5D - Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé afin de mettre en évidence une réduction statistiquement significative de 43% sur la PFS grâce à l'ajout d'idelalisib au rituximab par rapport à rituximab seul.</p> <p>Pour détecter un HR de 0,57 sur la PFS, (soit une durée médiane de PFS attendue de 10,5 mois pour le groupe idelalisib+ rituximab versus 6 mois pour le groupe rituximab seul correspondant à une augmentation en valeur absolue de 4,5 mois), approximativement 119 événements ont été jugés nécessaires, pour atteindre une puissance de 85% à un risque alpha bilatéral de 5%.</p> <p>Un total de 200 patients devait donc être inclus.</p>
Analyse statistique	<p>Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole.</p>

La première analyse était prévue après la survenue de 60 événements de PFS et la deuxième après la survenue de 90 événements. Le seuil de significativité de la 1^{ère} analyse intermédiaire était de 0,001 et de la 2^{ème} de 0,005. L'analyse finale était prévue lors de la survenue du 119^{ème} événement de PFS soit un suivi médian de 12 mois.

La PFS (évaluée par le CRI) était analysée par un test de log-rank stratifié selon les 3 facteurs de stratification de la randomisation (mutation del17p, antécédents de traitement par anti-CD20 et statut mutationnel des IgHV).

Le HR et son IC_{95%} étaient calculés par un modèle de régression de Cox.

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

- 1) ORR
- 2) Taux de réponse ganglionnaire
- 3) OS

L'ensemble des hypothèses était testé uniquement si la significativité statistique était atteinte pour le critère principal.

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

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

Résultats

La première analyse intermédiaire de la PFS, lors du gel de base du 30 août 2013, a montré un HR en faveur du groupe idelalisib + rituximab (HR=0,15, p<0,0001) avec atteinte du seuil de significativité pré-fixé (p=0,001). La médiane de PFS n'a pas été atteinte dans le groupe idelalisib + rituximab, et a été de 5,5 mois dans le groupe rituximab seul.

La décision d'arrêter prématurément l'étude a été prise en accord avec les recommandations du comité indépendant de surveillance des données. Suite aux discussions menées avec la FDA en octobre 2013, une deuxième analyse intermédiaire a été réalisée le 9 octobre 2013 (résultats présentés ci-dessous). Le double aveugle a été maintenu entre la 1^{ère} analyse intermédiaire et la seconde.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Un total de 220 patients a été inclus dans l'étude soit 110 dans chaque groupe.

L'âge médian était de 71 ans, 78,2% des patients étant âgés de plus de 65 ans ; 64,5 % étaient aux stades III ou IV de la classification de Rai et 55,9% au stade C de la classification de Binet.

Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables étaient présents chez la plupart des patients : 43,2% présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation de la protéine suppresseur de tumeur p53 (*TP53*) et 83,6% étaient exempts de mutation au niveau des gènes codant la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (*IGHV*).

Le délai médian entre le diagnostic de LLC et la randomisation était de 8,5 ans. Les patients présentaient un score CIRS (*Cumulative Illness Rating Score*) médian de 8. Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0 avec 25% des patients en échec à 2 lignes de traitement. Presque tous les patients (95,9 %) avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20.

Tableau 1 : Etude 312-0116 - Traitements antérieurs reçus par les patients pour leur LLC à l'inclusion.

	Idelalisib + Rituximab (I+R) (n=110)	Placebo + Rituximab (Pbo+R) (n=110)	Total (N=220)
Nombre de lignes de traitements antérieures			
Moyenne (ET)	3,9 (2,5)	3,5 (1,98)	3,7 (2,29)
Médiane (min - max)	3,0 (1,0-12,0)	3,0 (1,0-10,0)	3,0 (1,0 - 12,0)
Q1 - Q3	2,0 - 5,0	2,0 - 5,0	2,0 - 5,0
Traitements antérieurs les plus fréquents, n (%)			
Bendamustine + Rituximab	50 (45,5)	48 (43,6)	98 (44,5)
Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab	36 (32,7)	39 (35,5)	75 (34,1)
Rituximab	34 (30,9)	33 (30,0)	67 (30,5)
Fludarabine + Rituximab	17 (15,5)	20 (18,2)	37 (16,8)
Chloraminophène	20 (18,2)	16 (14,5)	36 (16,4)
Alemtuzumab	17 (15,5)	14 (12,7)	31 (14,1)
Ofatumumab	15 (13,6)	14 (12,7)	29 (13,2)
Fludarabine + Cyclophosphamide	13 (11,8)	15 (13,6)	23 (10,5)
R-CVP (Rituximab + Cyclophosphamide+ Vincristine + Prednisone)	15 (13,6)	8 (7,3)	28 (12,7)
Fludarabine	10 (9,1)	13 (11,8)	18 (8,2)
Bendamustine	11 (10,1)	7 (6,4)	14 (6,4)
R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamide + Vincristine + Doxorubicine)	11 (10)	3 (2,7)	23 (10,5)
Chloraminophène + Rituximab	10 (9,1)	3 (2,7)	13 (5,9)

Tableau 2 : Etude 312-0116 - Principaux facteurs pronostiques de la population à l'inclusion.

	Idelalisib + Rituximab (I+R) (n=110)	Placebo + Rituximab (Pbo+R) (n=110)	Total (N=220)
Durée de la maladie en mois, médiane (min - max)	94,2 (7,6 - 318,7)	103,1 (8,6 - 248,8)	102,0(7,6 - 318,7)
Stade Binet à l'inclusion, n (%)			
A	7 (6,4)	4 (3,6)	11 (5,0)
B	29 (26,4)	32 (29,1)	61 (27,7)
C	63 (57,3)	61 (55,5)	123 (55,9)
Manquant	11 (10)	13 (11,8)	25 (11,4)
Délétion 17p et/ou mutation TP53, n (%)	46 (41,8)	50 (45,5)	95 (43,2)
Gènes codant les régions variables des IgHV non mutés, n (%)	91 (82,7)	93 (84,5)	184 (83,6)
Antécédent de traitement par anticorps anti-CD20, n (%)	107 (97,3)	104 (94,5)	211 (95,9)
Nombre de traitements antérieurs, médiane (min - max)	3 (1 - 12)	3 (1 - 10)	3 (1 - 12)
Plaquettes < 100.10 ⁹ /L, n (%)	50 (44,5)	54 (50,4)	105 (47,9)
Hémoglobine < 12.5 g/dL, n (%)	87 (79,1)	88 (82,2)	177 (80,8)
Neutrophiles < 1.5 x 10 ⁹ /L, n (%)	26 (23,9)	28 (26,2)	55 (25,2)
CIRS > 6, n (%)	97 (88,2)	90 (81,8)	187 (85,0)
Clairance de la créatinine < 30 mL/min	0	1 (0,9)	1 (0,5)
Clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min < 60 mL/min	48 (43,6)	39 (35,5)	87 (39,5)

Critère de jugement principal : survie sans progression (PFS)

Lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire, le 9 octobre 2013, (suivi médian de 6,1 mois dans le groupe I+R et de 4,1 mois dans le groupe Pbo+R) la médiane de survie sans progression a été de 5,5 mois (IC_{95%} [3,8 ; 7,1]) dans le groupe Pbo+R et n'a pas été atteinte dans le groupe I+R (NA ; (IC_{95%} [10,7 ; NA])).

Le HR a été de 0,18 (IC_{95%} [0,10 ; 0,32], p<0,001)

Tableau 3 : Etude 312-0116 - Analyse du critère principal de survie sans progression (PFS) (population ITT)

	Idelalisib + Rituximab (I+R) (n=110)	Placebo + Rituximab (Pbo+R) (n=110)	p
PFS			
Nombre d'événements évalués par le (CRI), n (%)	16 (14,5%)	59 (53,6%)	
Progression, n	11	51	
Décès, n	5	8	
Médiane de PFS (mois)	Non atteinte	5,5 mois	
HR (IC_{95%})	0,18 (0,10 ; 0,32)		<0,001 (S)

Les analyses en sous-groupes ont montré des résultats concordants sur le critère de jugement principal et notamment dans le sous-groupe avec un pronostic défavorable (patients ayant la délétion 17p et/ou une mutation TP53 ou avec des gènes codant les régions variables des IgHV non mutés).

Tableau 4 : Etude312-0116 – Analyse du critère principal de survie sans progression et des taux de réponse globale dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude

	Idelalisib + Rituximab (I+R)	Placebo + Rituximab (Pbo+R)
Del17p/mutation TP53	n=46	n=49
PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (8,3 ; NA)	4,0 (3,5 ; 5,7)
Hazard ratio (IC à 95%)	0,16 (0,07 ; 0,37)	
ORR (IC à 95 %)	78,3% (63,6 ; 89,1)	12,2% (4,6 ; 24,8)
IGHV exempt de mutation	n=91	n=93
PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	5,5 (3,8 ; 6,9)
Hazard ratio (IC à 95%)	0,14 (0,07 ; 0,27)	
ORR (IC à 95 %)	73,6% (63,3 ; 82,3)	15,1% (8,5 ; 22,4)

NA = non atteinte

Critères secondaires

- Taux de réponse globale (ORR)

Le taux de réponse globale obtenu dans le groupe I+R (74,5% (82/110)) a été supérieur à celui du groupe Pbo+R (14,5% (16/110)). Toutes les réponses étaient partielles.

- Taux de réponse ganglionnaire

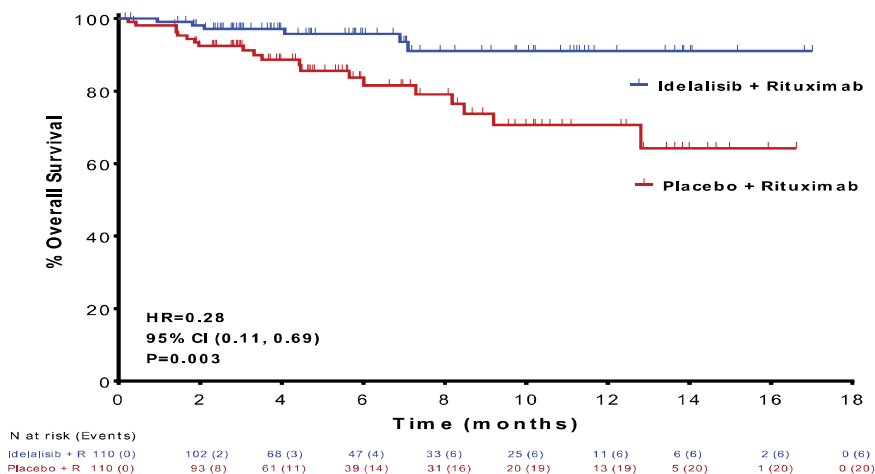
Le taux de réponse ganglionnaire obtenu dans le groupe I+R (92,2% (94/110)) a été supérieur à celui du groupe Pbo+R (5,9% (6/110)).

- Survie globale (OS)

A la date du 9 octobre 2013, (suivi médian de 6,1 mois dans le groupe I+R et de 4,1 mois dans le groupe Pbo+R), la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes compte tenu du faible nombre d'événements : 5,5% (n=6) de décès dans le groupe I+R et 18,7% (n=20) dans le groupe comparateur.

L'analyse de la survie globale a montré un HR=0,28 (IC_{95%} [0,11 ; 0,69], p=0,003) chez les patients du groupe I + R par rapport au groupe Pbo+R.

Figure 2 : Etude 312-0116 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale des patients de l'étude (population ITT)



- Délai de réponse

Le délai de réponse a été évalué chez les 82 patients répondeurs du groupe I+R et les 16 répondeurs du groupe Pbo+R.

Le délai médian pour l'obtention d'une réponse a été de 2,0 mois dans le groupe I+R et de 3,2 mois dans le groupe Pbo+R.

- Qualité de vie

Une amélioration de la qualité de vie – évaluée par le questionnaire FACT-Leu, le score de Karnofsky et le questionnaire EQ-5D – a été observée dans le groupe I+R.

8.1.2 Dans le LF

Le dossier déposé comporte une étude de phase II (étude 101-09⁸) non comparative qui a évalué l'efficacité, en termes de taux de réponse globale, d'idelalisib chez 125 patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) à cellules B dont 72 ayant un lymphome folliculaire.

Etude 101-09	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité d'idelalisib, en termes de régression tumorale, chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) réfractaire au rituximab et à un agent alkylant.
Méthode	Etude de phase II non comparative
Date et lieux de l'étude	Etude conduite à partir du 4 mars 2011 dans 54 sites en Amérique du nord et en Europe (dont France ⁹) ; l'étude est en cours. La dernière observation incluse dans l'analyse présentée dans cet avis date du 25 juin 2013.
Population étudiée	

⁸ Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kdelta Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. N Engl J Med. 2014

⁹ 10 patients français ont été inclus

<p>Critères d'inclusion principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - Score de performance de Karnofsky \geq 60 - Diagnostic de LNHi à cellules B confirmé histologiquement et dont le type défini selon les critères de l'OMS de 2008¹ sur les tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes était : <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome folliculaire (LF), tous grades sauf 3b • Lymphome lymphocytaire (LL) avec un nombre de lymphocytes $< 5 \times 10^9/L$ • Lymphome lymphoplasmocytaire ou macroglobulinémie de Waldenström (LPL/MW) • Lymphome de la zone marginale (MALT, splénique, ganglionnaire) - Disponibilité des documents confirmant le diagnostic histologique - Présence d'une masse ganglionnaire ou extra-ganglionnaire mesurable par radiographie - \geq 2 lignes de traitement précédentes pour le LNHi comprenant des chimiothérapies ou immunothérapie - Traitement antérieur du LNHi par rituximab et agent alkylant (bendamustine, cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan, busulfan, nitrosourées) - LNHi réfractaires au rituximab et à un agent alkylant. La définition du caractère réfractaire dépendait du traitement considéré et était : <ul style="list-style-type: none"> • <u>rituximab sans chimiothérapie</u> : pas de réponse (CR ou PR) à \geq 4 doses de $\geq 375 \text{ mg/m}^2$ ou progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement de ≥ 4 doses à $\geq 375 \text{ mg/m}^2$ ou progression de la maladie lors d'un traitement de maintenance avec du rituximab ou dans les 6 mois suivant un traitement de maintenance avec du rituximab • <u>rituximab avec chimiothérapie</u> : pas de réponse (CR ou PR) à un traitement à base de rituximab (≥ 2 doses de $\geq 375 \text{ mg/m}^2$) ou progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement à base de rituximab (≥ 2 doses de $\geq 375 \text{ mg/m}^2$) ou progression de la maladie lors d'un traitement de maintenance avec du rituximab ou dans les 6 mois suivant un traitement de maintenance avec du rituximab • <u>agent alkylant</u> : pas de réponse après un traitement ≥ 2 cycles ou progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement ≥ 2 cycles
<p>Critères de non inclusion principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Transformation documentée histologiquement en lymphome diffus à grandes cellules B - Exposition à un autre médicament expérimental dans les 3 semaines précédant la première administration du médicament expérimental - Lymphome du système nerveux central ou méningé - Infection bactérienne, virale ou fongique en cours - Antécédent de greffe hématopoïétique ou d'organe solide - Traitement immunosuppresseur en cours
<p>Groupes de traitement</p>	<p>Idelalisib, administré par voie orale, 150 mg deux fois par jour, jusqu'à survenue d'un événement nécessitant l'arrêt du traitement (progression de la maladie, grossesse, événements indésirables,...)</p> <p>Des doses inférieures étaient disponibles pour les patients nécessitant des réductions de dose.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Taux de réponse globale (ORR : Objective Response Rate) évalué par l'investigateur et un CRI et défini comme la proportion de patients ayant obtenu une RC ou une RP pour les patients atteints de lymphome malin (sur la base des critères de réponse révisés [Cheson, 2007]) et sur la base d'une réponse mineure (RM) (sur la base de l'évaluation de la réponse pour la macroglobulinémie de Waldenström [Owen]) chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström.</p>
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de la réponse (DOR : Duration Of Response) : durée entre l'obtention d'un critère réponse partielle (RP) ou complète (RC) et la survenue d'une progression de la maladie objectivement documentée ou du décès.

	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse ganglionnaire défini comme la proportion de patients ayant présenté une diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions • Délai de réponse (TTR : Time To Response) : intervalle entre l'administration de la première dose d'idelalisib et l'obtention d'une réponse (réponse partielle ou complète) documentée. • Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) : durée entre la date de première administration et la date de survenue d'une progression ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier). • Survie globale (OS : Overall Survival) : durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. • Qualité de vie évaluée par l'échelle FACT-Lym (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma</i>), • Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 100 patients était nécessaire pour obtenir une quantité d'information adéquate sur la tolérance, avec une puissance supérieure à 90% et un risque alpha unilatéral de 5%.
Analyse statistique	<p>L'analyse principale était prévue 8 mois après l'inclusion du dernier patient.</p> <p>Le résultat du critère de jugement principal, le taux de réponse globale, est présenté avec son intervalle de confiance à 95%. La valeur de p est calculée selon la loi binomiale. La survie sans progression et la survie globale sont analysées par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés.</p> <p>La dernière observation incluse dans l'analyse présentée dans cet avis date du 25 juin 2013.</p>

Résultats

Effectifs de l'étude

Un total de 125 patients a été inclus dans l'étude dont :

- 72 patients (57,6%) ayant un lymphome folliculaire majoritairement de grade 2 (n=39, 54,2%);
- 28 (22,4%) ayant un lymphome lymphocytaire ;
- 10 (8%) ayant un lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström ;
- et 15 (12%) patients ayant un lymphome de la zone marginale.

A la date prévue de l'analyse principale, le 25 juin 2013 (suivi médian de 9,7 mois), 40 patients (32%) étaient encore sous traitement et 41 (32,8%) avaient arrêté pour progression de la maladie.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 64 ans (min-max: 33 à 87 ans), 64% (n=80) étaient des hommes.

Le nombre médian de lignes de traitement était de 4 (min-max : 2-12) et 73 patients (58,4%) avaient reçu au moins 4 lignes antérieures.

Tous les patients étaient réfractaires au rituximab, 124 (99,2%) étaient réfractaires à au moins un agent alkylant et 79,2% des patients étaient réfractaires à au moins 2 lignes de traitement précédentes. Au total, 112 patients (89,6%) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'entrée dans l'étude.

Tableau 5 : Etude 101-09- Principales caractéristiques des patients à l'inclusion.

	Total (N=125)
Caractéristiques de la maladie	
Types de Lymphomes, n (%)	125 (100%)
Lymphome folliculaire, n (%)	72 (57,6%)
Grade 1	21 (29,2%)
Grade 2	39 (54,2)
Grade 3a	12 (16,7)
Score de l'index international pronostic du lymphome folliculaire (FLIPI), n (%)	
Faible (≤ 1)	15 (20,8%)
Intermédiaire (2)	18 (25%)
Elevé (≥ 3)	39 (54,2%)
Lymphome lymphocytaire, n (%)	28 (22,4%)
Macroglobulinémie de Waldenström/LPL, n (%)	10 (8%)
Lymphome de la zone marginale, n (%)	15 (12,0%)
Splénique	1 (6,7%)
Ganglionnaire	5 (33,3%)
MALT	9 (60%)
Durée de la maladie depuis le diagnostic, (années), médiane (min - max)	5,3 (0,4 - 18,4)
Stade d'Ann Arbor au diagnostic, n (%)	
I	8 (6,4%)
II	5 (4,0%)
III	21 (16,8%)
IV	87 (69,6%)
Traitements antérieurs	
Nombre de lignes de traitements antérieurs, médiane [IC_{95%}]	4 [4,0 ; 5,0]
Nombre de patients ayant reçu antérieurement, n (%)	
Rituximab	125 (100%)
Cyclophosphamide	111 (88,8%)
Anthracycline	80 (64%)
Analogue des purines	42 (33,6%)
Bendamustine	81 (64,8%)
Nombre de patients réfractaires à un traitement antérieur par, n (%)	
Bendamustine	61 (75,3%)
Rituximab	125 (100%)
Agent alkylant	124 (99,2%)
Rituximab et agent alkylant	124 (99,2%)

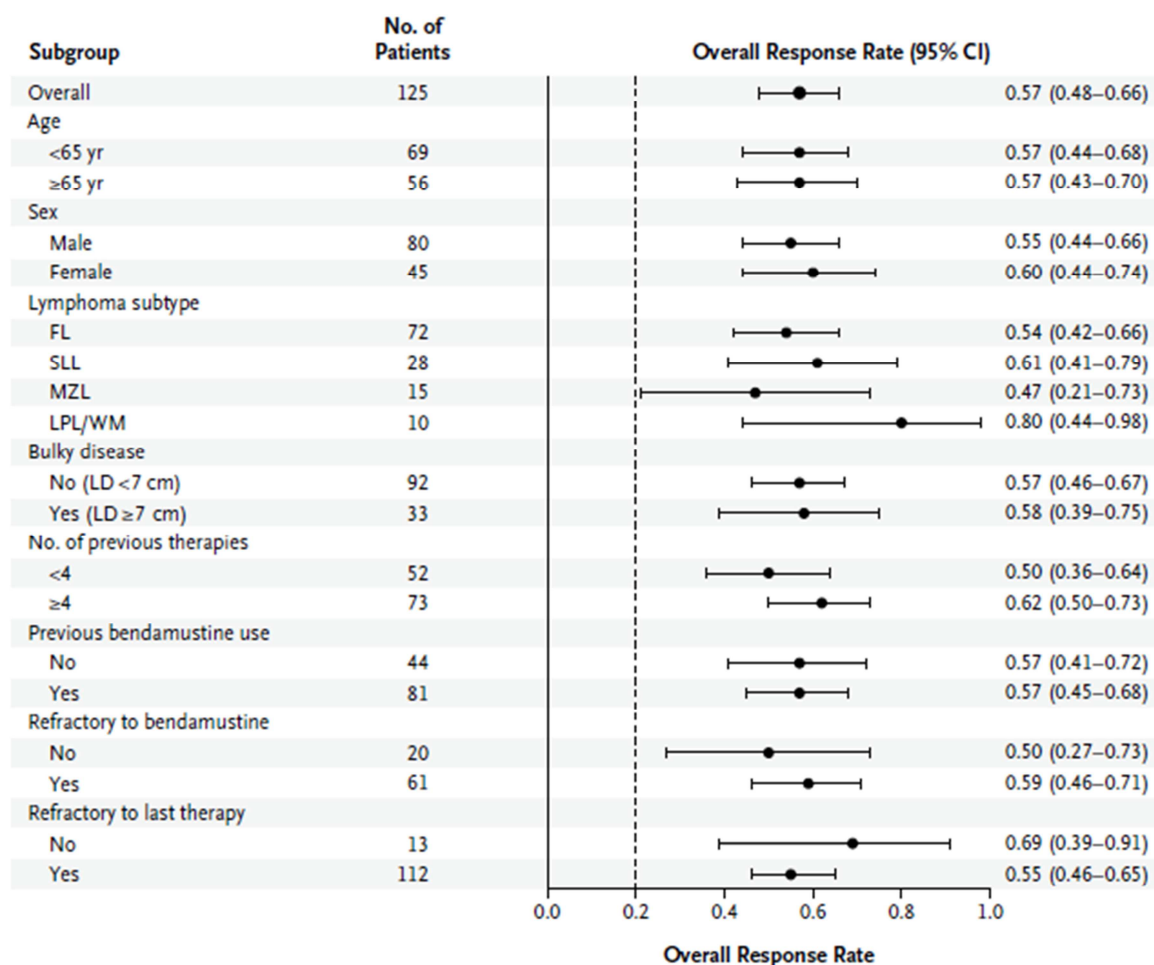
Critère de jugement principal : taux de réponse globale (ORR)

Le taux de réponse globale obtenu pour l'ensemble des patients a été de 56,8% (IC_{95%} [47,6 ; 65,6], $p < 0,001$).

Parmi les 72 patients ayant un LF, 39 ont présenté une réponse globale soit un taux de réponse globale de 54,2% (IC_{95%} [42 ; 66]), il s'agissait très majoritairement d'une réponse partielle (33/39).

Aucune relation entre le taux de réponse globale et le nombre de traitements antérieurs ou la résistance aux derniers traitements reçus n'a été mise en évidence (Figure 3).

Figure 3 : Etude 101-09 - Analyse en sous-groupes sur le taux de réponse globale (population ITT).



Critères secondaires

- Durée de la réponse

La durée de la réponse médiane pour l'ensemble des patients a été de 12,5 mois (IC_{95%} [7,4 ; NA]). Dans le sous-groupe des patients atteints de LF, la durée médiane de réponse au traitement n'a pas été atteinte (IC_{95%} [4,5 ; NA]) à la date du 25 juin 2013. Elle était de 7,4 mois lors de l'analyse du 9 septembre 2013 (n=39).

- Taux de réponse ganglionnaire

Parmi les 122 patients dont les ganglions lymphatiques étaient mesurables à la fois au début de l'étude et ultérieurement, 67 patients (54,9%) ont obtenu une diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence par rapport au début de l'étude.

- Survie sans progression (PFS)

A la date du 25 juin 2013 (suivi médian de 9,7 mois), 57 événements ont été évalués par le CRI dont 49 progressions (35,2%) et 8 décès (6,4%).

La médiane de survie sans progression, évaluée par le CRI, a été de 11 mois (IC_{95%} [8,2; 13,6]) pour l'ensemble des patients.

Dans le sous-groupe des patients atteints de LF, la médiane de PFS était de 8,5 mois (IC_{95%} [5,7 ; 13,1]).

- Survie globale (OS)

La médiane de survie globale a été de 20,3 mois (IC_{95%} [16,4 ; NA]) et le taux de survie à 48 semaines était estimé à 81,8% (IC_{95%} [74,2% ; 89,4%]).

Dans le sous-groupe des patients atteints de LF, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude 101-08 (LLC)

Cette étude de phase II non comparative (101-08/99) a inclus 64 patients atteints de LLC non préalablement traités et ayant reçu idelalisib 150 mg deux fois par jour associé au rituximab sur une durée moyenne de traitement de 9,1 mois.

Au total, 31 patients (48,4%) ont présenté au moins un événement indésirable grave avec principalement : pneumonies (n=8, 12,5%) ainsi que les colites et diarrhées (n=6 chacun, 9,4%). Quarante-neuf patients (76,6%) ont présenté un EI de grade ≥ 3 . Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment déclarés ont été une augmentation des ALAT (n=15, 23,4%), une augmentation des ASAT (n=12 ; 18,8%), une diarrhée (n=11 ; 17,2%), une pneumonie (n=9 ; 14,1%) et une colite (n=8 ; 12,5%)

Un total de 4 patients (6,3%) est décédé dont 3 en raison d'effets indésirables respiratoires (pneumonie, pneumopathie et insuffisance respiratoire).

Etude 116 (LLC)

Les données de tolérance de l'étude de phase III sont issues de la 2^{ème} analyse. A cette date la durée d'exposition médiane aux médicaments a été de 5 mois (min-max : 0,3 – 17,3) dans le groupe I+R et de 3,7 mois (min-max : 0,1 – 14,6) dans le groupe Pbo+R.

Un total de 218 patients a reçu au moins une dose de traitement de l'étude et constitue la population évaluable pour la tolérance avec 110 patients dans le groupe I + R et 108 dans le groupe contrôle (Pbo+R).

Au cours de l'étude, 10% (11/110) des patients du groupe I+R et 12% (13/108) des patients du groupe Pbo+R ont arrêté leur traitement suite à la survenue d'un événement indésirable.

Les causes les plus fréquentes ont été des infections (2,7% dans le groupe I+R et 5,5% dans le groupe Pbo + R).

Evénements indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$)

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- fièvre (34,5% dans le groupe I+R versus 16,7% avec Pbo+R)
- neutropénie (27,3% versus 16,7%)
- nausées (25,5% versus 21,3%)
- asthénie (25,5% versus 27,8%)
- diarrhée (19,1% versus 14,8%)
- toux (17,3% versus 27,8%)

Evénements indésirables graves

Une proportion plus importante d'EI graves a été rapportée dans le groupe I+R (49,1%, n=54) par rapport au groupe Pbo+R (38%, n=41).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes ont été une pneumonie : 9,1% dans le groupe I+R et 10,2% dans le groupe Pbo+R.

Les EI graves rapportés avec une incidence plus importante (différence $\geq 2\%$) dans le groupe I+R par rapport au groupe Pbo+R étaient le sepsis (4,5% versus 2,8%), les diarrhées (2,7% versus 0%) et les pneumocystoses (2,7% versus 0,9%).

Evénements indésirables de grade ≥ 3

Une proportion plus importante d'EI de grade ≥ 3 a été rapportée dans le groupe I+R (63,6%, n=70) par rapport au groupe Pbo+R (51,9%, n=56).

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ dans l'un des 2 bras de traitement) ont été :

- neutropénie : 21,8% dans le groupe I+R versus 12% dans le groupe Pbo+R
- pneumonie : 8,2% versus 9,3%

L'incidence des troubles intestinaux de grade ≥ 3 (diarrhées et colites) a été plus élevée dans le groupe I+R (9,1%) que dans le groupe Pbo+R (1,9%).

A noter que des augmentations de la glycémie et des ALAT (grade ≥ 3) ont été respectivement observées chez 7,3% et 5,5% des patients du groupe I+R versus 1,9% et 0,9% des patients du groupe Pbo+R.

Décès

Au total, 20 patients sont décédés dont 19 au cours de l'étude : 6 (5,5%) dans le groupe I+R et 13 (12%) dans le groupe Pbo+R. Aucun événement indésirable particulier conduisant au décès n'a été mis en évidence.

Evènements d'intérêt particulier

▪ rash

Des cas de rash (décrits sous les termes de dermatite exfoliatrice, rash, rash maculaire, rash maculopapulaire et rash prurigineux) ont été rapportés chez 13,6% des patients du groupe I+R et chez 5,6 % de ceux du groupe Pbo+R.

Parmi ces patients, le rash a été de grade 3 chez 2,7% de ceux ayant reçu I+R et chez aucun sujet ayant reçu rituximab seul. Le rash s'est généralement résorbé avec un traitement et après l'arrêt du traitement à l'étude dans les cas sévères.

Etude 101-09 (LF)

Cette étude de phase II non comparative a inclus 125 patients atteints de LNHi dont 72 ayant un LF.

Les patients ont reçu 150 mg d'idelalisib par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

L'analyse de la tolérance a été menée sur la population ITT soit 125 patients. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 6,6 mois (min-max : 0,6 – 23,9).

Un total de 30 patients (27%) a eu une réduction de dose suite à la survenue d'un événement indésirable principalement l'augmentation des ASAT et ALAT (6,4% chacun), diarrhée et neutropénie (4% chacun).

Cent trois patients (n=103, 82,4%) ont rapporté au moins un événement indésirable considéré par l'investigateur comme lié au traitement étudié. Les plus fréquemment rapportés étaient une diarrhée (32%), une neutropénie (25,6%), une fatigue (17,6%) et des nausées (16,8%).

Soixante-huit patients (n=68, 54,4%) ont rapporté au moins un événement indésirable de grade ≥ 3 considéré comme lié au traitement. Les plus fréquemment rapportés ont été une neutropénie (19,2%), une diarrhée (10,4%) et une augmentation des ALAT (8%) ou ASAT (5,6%).

Au total, 64 patients (51,2%) ont rapporté au moins un événement indésirable grave au cours de l'étude, les plus fréquents ont été une diarrhée (6,4%), une fièvre et une pneumonie (5,6% chacun).

A la date de l'analyse, 28 patients (22,4%) initialement inclus dans l'étude étaient décédés.

Dix patients (8%) ont rapporté un événement indésirable ayant mené au décès : deux patients (1,6%) sont décédés suite à une défaillance multi-viscérale et deux patients (1,6%) après une pneumonie ; les autres EI ayant entraîné le décès étaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, un infarctus splénique et abdomen aigu, une insuffisance cardiaque, un arrêt cardiaque, une pneumopathie, un choc septique.

8.2.2 Données issues du PSUR

Le plan de gestion des risques européen de ZYDELIG prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : élévation des transaminases, diarrhées/colites sévères, pneumopathie, neutropénie et rash.
- risques potentiels : toxicité sur la reproduction incluant la tératogénicité, interaction médicamenteuses avec les inducteurs des CYP3A, interaction médicamenteuses avec les substrats des CYP3A, photosensibilité et cancer cutané.

8.2.3 Données issues du RCP

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Le RCP fournit un résumé du profil de tolérance :

- « Infections : très fréquentes tous grades confondus et très fréquentes pour grade ≥ 3
- Neutropénie : très fréquentes tous grades confondus et très fréquentes pour grade ≥ 3
- Pneumopathie : fréquente tous grades confondus et fréquente pour grade ≥ 3
- Diarrhée/colite : très fréquente tous grades confondus et très fréquente pour grade ≥ 3
- Transaminases élevées : très fréquentes tous grades confondus et très fréquentes pour grade ≥ 3
- Rash : très fréquent tous grades confondus et fréquents pour grade ≥ 3
- Fièvre : très fréquente tous grades confondus et fréquente pour grade ≥ 3
- Triglycérides élevés : très fréquents tous grades confondus et fréquents pour grade ≥ 3 »

A noter que le métabolite principal de l'idelalisib est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Un traitement concomitant par l'idelalisib et des substrats du CYP3A peut entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (ex., alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, etc).

08.3 Données d'utilisation

L'idelalisib est disponible en France depuis le 30 juin 2014 dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Le laboratoire a déposé un rapport, non encore analysé par l'ANSM, qui regroupe les données de tolérance recueillies du 30 juin 2014 (inclusion du 1^{er} patient) au 20 octobre 2014.

Sur cette période 114 patients ont reçu de l'idelalisib et 57 événements indésirables ont été notifiés dont 46 graves avec principalement :

- progression de la maladie (n=8)
- diarrhée (n=5)
- thrombocytopénie (n=3)
- neutropénie (n=3)
- fièvre (n=3)

A la lecture de ce rapport, aucun nouveau signal de pharmacovigilance ne semble avoir été mis en évidence.

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 Efficacité dans la LLC

L'efficacité et la tolérance de l'idelalisib (ZYDELIG), en association au rituximab, dans le traitement de la LLC ont été évaluées dans une étude phase II non comparative et dans une étude de phase III comparative.

Les données d'efficacité d'idelalisib en première ligne de traitement de la LLC en présence de la délétion 17p ou mutation *TP53* sont issues d'une étude de phase II (101-08), non comparative ayant inclus 64 patients ayant une LLC et naïfs de traitement dont 9 (14,1%) avec une délétion 17p. Sur les 9 patients qui avaient une délétion 17p et/ou une mutation, tous ont obtenu une réponse globale (IC_{95%} [66,4 ; 100]), 3 patients ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. La durée de réponse médiane n'a pas été atteinte.

L'étude de phase III (312-0116), randomisée, en double aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ajout d'idelalisib au rituximab chez 220 patients ayant une LLC précédemment traitée (indication de l'AMM) versus placebo+rituximab.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir 8 cycles de rituximab (premier cycle à 375 mg/m² de surface corporelle, cycles suivants à 500 mg/m² de surface corporelle) en association à un placebo oral pris deux fois par jour (groupe Pbo+R) ou avec l'idelalisib (groupe I+R) 150 mg pris deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Des facteurs pronostiques cytogénétiques défavorables ont été identifiés chez la plupart des patients : 43,2% présentaient une délétion chromosomique 17p et/ou une mutation *TP53* et 83,6% étaient exempts de mutation au niveau des gènes codant la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGHV).

Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,0. Presque tous les patients (95,9 %) avaient reçu antérieurement des anticorps monoclonaux anti-CD20.

L'étude a été arrêtée prématurément en raison des résultats d'efficacité obtenus lors de la première analyse intermédiaire.

Après un suivi médian de 6,1 mois dans le groupe I+R et de 4,1 mois dans le groupe Pbo+R, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 5,5 mois (IC_{95%} [3,8 ; 7,1]) dans le groupe Pbo+R et n'a pas été atteinte dans le groupe I+R.

Les analyses en sous-groupes ont montré des résultats similaires dans les sous-groupes avec un pronostic défavorable (patients ayant la délétion 17p et/ou une mutation *TP53* ou avec des gènes codant les régions variables des IgHV non mutés).

Les taux de réponse, globale et ganglionnaire (critères de jugement secondaires), ont été supérieurs dans le groupe I+R par rapport au groupe Pbo+R : 74,5% (82/110) et 92,2% (94/110) versus 14,5% (16/110) et 5,9% (6/110)). Toutes les réponses étaient des réponses partielles.

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes compte tenu du faible nombre d'événements (26 décès). L'analyse de la survie globale a montré un HR=0,28 (IC_{95%} [0,11 ; 0,69], p=0,003) chez les patients du groupe I+R par rapport au groupe Pbo+R.

Une amélioration de la qualité de vie évaluée par le questionnaire FACT-Leu, le score de Karnofsky et le questionnaire EQ-5D a été observée dans le groupe I+R.

Il convient de noter la courte durée du suivi de cette étude dont la médiane a été de 6,1 mois et correspondant à une durée d'exposition à idelalisib de 5,5 mois suite à l'arrêt prématuré de l'essai. Par ailleurs, le choix du comparateur est discutable et on peut estimer que rituximab en monothérapie n'était pas le meilleur comparateur notamment :

- chez les patients sans délétion 17p où les recommandations préconisent l'association rituximab-bendamustine, d'autant que plus de 50% des patients du groupe comparateur de l'essai étaient éligibles à cette association. L'ofatumumab aurait également pu être un

comparateur car seuls 13% des patients du groupe contrôle avaient reçu un traitement antérieur par ofatumumab.

- chez les patients avec délétion 17p où les recommandations préconisent l'alemtuzumab. La proportion de patients ayant une LLC avec une délétion 17p ou une mutation *TP53* a représenté 43,2% de l'effectif total de l'étude et les antécédents d'un traitement par alemtuzumab n'étaient que de 13% dans le groupe comparateur.

8.4.2 Efficacité dans le LF

L'efficacité et la tolérance de l'idelalisib ont été évaluées au cours d'une étude de phase II non comparative menée chez 125 patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent (LNHi) à cellules B dont 72 atteints de lymphome folliculaire (indication de l'AMM). Les patients ont reçu 150 mg d'idelalisib par voie orale deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

L'âge médian des patients était de 64 ans. Tous les patients étaient réfractaires au rituximab et 124 des 125 patients étaient réfractaires à au moins un agent alkylant. Au total, 112 patients (89,6%) étaient réfractaires au dernier traitement reçu avant l'entrée dans l'étude. Le nombre médian de lignes de traitement était de 4 (min-max : 2-12) et 73 patients (58,4%) avaient reçu au moins 4 lignes antérieures.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, et avec un suivi médian de 9,7 mois, le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 56,8% (IC_{95%} [47,6 ; 65,6], p<0,001). Parmi les 72 patients ayant un LF, 39 ont présenté une réponse globale soit un taux de réponse globale de 54,2% (IC_{95%} [42 ; 66]), il s'agissait très majoritairement d'une réponse partielle (33/39).

La durée de la réponse médiane (critère de jugement secondaire) pour l'ensemble des patients a été de 12,5 mois (IC_{95%} [7,4 ; NA]), elle n'a pas été atteinte dans le sous-groupe des patients atteint de LF.

Parmi les 122 patients dont les ganglions lymphatiques étaient mesurables à la fois au début de l'étude et ultérieurement, 67 patients (54,9%) ont obtenu une diminution ≥ 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence par rapport au début de l'étude.

La médiane de survie sans progression, évaluée par le CRI, a été de 11 mois (IC_{95%} [8,2; 13,6]) pour l'ensemble des patients et de 8,5 mois (IC_{95%} [5,7 ; 13,1]) dans le sous-groupe des patients atteints de LF.

La médiane de survie globale a été de 20,3 mois pour l'ensemble des patients inclus et non atteinte dans le sous-groupe LF.

8.4.3 Tolérance générale

Le profil de tolérance de l'idelalisib a été évalué à partir des données d'un total de 752 patients provenant notamment des études 116 dans la LLC en rechute, 101-08 dans la LLC en 1^{ère} ligne, et l'étude 101-09 dans le LNHi réfractaire.

Dans la LLC, les principaux EI rapportés dans le groupe I+R versus Pbo+R ont été d'ordre hématologique (neutropénie (27,3% versus 16,7%), digestif (diarrhée 19,1% versus 14,8%).

08.5 Programme d'études

Etudes chez les patients atteints de LLC préalablement traités :

- **Etude 115** : Phase III randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance d'Idelalisib en association à la bendamustine et au rituximab vs Placebo en association à la bendamustine et au rituximab chez 390 patients (analyse finale prévue en décembre 2016)
- **Etude 117** : Etude d'extension de l'étude pivot 116
- **Etude 119** : Phase III randomisée contrôlée évaluant l'efficacité et la tolérance d'Idelalisib en association à Ofatumumab chez 255 patients (AMM attendue en 2016)

Etudes chez les patients atteints de LLC en 1^{ère} ligne

- **Etude 123** : Phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance d'idelalisib en association à la bendamustine et au rituximab, chez 280 patients (analyse finale prévue en septembre 2017)
- **Etude 133** : Phase II évaluant Idelalisib en association au rituximab chez 100 patients (analyse finale prévue en septembre 2017)

Etudes cliniques en cours dans le traitement des LNHi

- **Etude 124** : Essai de phase III randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance d'Idelalisib en association au rituximab, chez 375 patients (Analyse finale prévue en juin 2019).
- **Etude 125** : Essai de phase III randomisé en double aveugle contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance d'Idelalisib en association à la bendamustine et au rituximab, chez 450 patients (analyse finale prévue en septembre 2017).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

9.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

La décision de traiter le patient (ou d'attendre) dépend de l'état général du patient (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois, mutation p53, del17p,...). Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

L'existence d'une mutation del17p confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.

Le traitement de la LLC avec délétion 17p fait donc appel en première ligne à alemtuzumab (MABCAMPATH), notamment en cas de forte masse tumorale ganglionnaire¹⁰.

Après échec d'une première ligne de traitement, la mise en route d'une 2ème ligne de traitement repose sur les mêmes critères que ceux en première ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation del17p (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

Les recommandations de la SFH 2012¹⁰ sont déclinées selon le niveau de risque d'échec avec FCR (l'association fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) :

- Patients à très haut risque (maladie réfractaire ou en rechute précoce (moins de deux ans en cas de traitement par FCR), ou émergence d'une anomalie de *TP53* :

¹⁰ Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. Hématologie 2013 ; 19 (supp) : 4-9.

- alemtuzumab (\pm corticoïdes),
- une association incluant de l'aracytine haute dose, des sels de platine et un anti-CD20
- une association bendamustine et anti-CD20.
- Patients à risque intermédiaire (rechute dans un délai de deux à quatre ans après FCR) :
 - pas d'attitude thérapeutique validée,
 - l'allogreffe doit être envisagée chez les sujets de moins de 65 ans
- Patients à faible risque (en cas de rechutes tardives dans un délai supérieur à quatre ans) :
 - FCR
 - l'association bendamustine et rituximab en l'absence de délétion 17p.

L'ofatumumab est indiqué chez les patients doubles réfractaires.

Les recommandations du NCCN (2015) préconisent, en 2^{ème} ligne et plus de traitement :

- en l'absence de délétion 17p, l'utilisation d'ibrutinib, idelalisib, ofatumumab ainsi que les immuno-chimiothérapies (rituximab-bendamustine, FCR)
- en présence de délétion 17p, l'utilisation d'ibrutinib, d'idelalisib ou lenalidomide ou alemtuzumab ou corticoïdes à haute dose en association ou non au rituximab, d'ofatumumab ainsi que d'une immunochemiothérapie (oxaliplatine, fludarabine, cytarabine, rituximab).

En 1^{ère} ligne de traitement et en cas de délétion 17p, les recommandations du NCCN (2015) préconisent l'utilisation d'ibrutinib, alemtuzumab ou FCR.

Place de ZYDELIG

ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53*, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie.

Dans les autres cas de LLC, ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie.

9.1.2 Lymphome folliculaire

Les recommandations françaises de la SFH 2009 préconisent en première ligne, l'utilisation d'une association rituximab + chimiothérapie chez les patients présentant une maladie disséminée et une forte masse tumorale puisqu'elle a démontré un impact sur la survie. Chez les sujets âgés, il est préférablement recommandé d'utiliser le chlorambucil.

Lorsque la maladie progresse après un traitement de première ligne, différentes options sont discutées (rituximab en monothérapie, immuno-thérapie-chimiothérapie voire une greffe allogénique chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré (éventuellement suivi d'une autogreffe)).

Lors des rechutes ultérieures, les options qui peuvent être proposées sont :

- une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues des purines (seuls ou en association). Ces produits peuvent garder une efficacité même chez des patients multitraités,
- la radiothérapie, qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales pendant des périodes prolongées.

Les recommandations européennes (ESMO 2011) préconisent les mêmes options et proposent aussi l'intensification avec allogreffe ou autogreffe chez les patients < 65 ans et stade III/IV ainsi qu'un traitement de maintenance par rituximab.

Les recommandations NCCN 2015 préconisent, en 2^{ème} ligne, l'utilisation d'une radio-immunothérapie, rituximab, l'association rituximab-bendamustine ou idelalisib.

Place de ZYDELIG

ZYDELIG en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de LF réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Leucémie lymphoïde chronique

- ▶ La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital. La présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* est associée à un pronostic particulièrement défavorable.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LLC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53* et de 2^{ème} intention et plus dans les autres cas de LLC.

▶ Intérêt de santé publique :

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ont un poids modéré sur la santé publique. Le poids des LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur est faible du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des LLC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004¹¹, Plan Cancer 2014-2019].

Au vu des données disponibles, notamment un essai de phase III, en double aveugle en association à MABTHERA versus l'association MABTHERA+placebo, montrant un gain en termes de survie sans progression, de réponse globale, de réponse ganglionnaire, de survie globale et de qualité de vie, un impact de ZYDELIG sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pourrait être attendu.

Toutefois, en l'absence de donnée versus l'association bendamustine + rituximab, association à laquelle était éligible près de la moitié des patients du groupe témoin de l'essai, cet impact sur la morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge habituelle ne peut être quantifié.

De plus, dans le sous-groupe de patients ayant une délétion 17p et/ou une mutation *TP53*, malgré les résultats très favorables à ZYDELIG dans l'essai, il ne peut être attendu d'impact sur la morbi-mortalité et de qualité de vie du fait de l'absence de données versus le comparateur de référence (alemtuzumab) chez ces patients.

L'impact sur l'organisation des soins n'est pas démontré.

Aussi, au vu de ces incertitudes, il est difficile de considérer que les spécialités ZYDELIG soit en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour les spécialités ZYDELIG dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZYDELIG en association au rituximab est important, dans l'indication « traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ».

¹¹ Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

10.1.2 Lymphome folliculaire

- ▶ Le lymphome folliculaire est le type de lymphomes non-hodgkiniens indolents le plus fréquent, qui est caractérisé par une évolution lente.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du lymphome folliculaire à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 3^{ème} intention et plus.

▶ Intérêt de santé publique :

Les lymphomes non hodgkiniens folliculaires sont des affections d'évolution lente mais grave mettant en jeu le pronostic vital. Le poids sur la santé publique dans la population des patients relevant de l'indication revendiquée est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des lymphomes folliculaires constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004¹², Plan Cancer].

Au vu des données disponibles [uniquement une étude de phase II non comparative montrant notamment un taux de réponse globale (essentiellement partielle) à 9,7 mois de suivi médian et en l'absence de données comparatives, il n'est pas attendu d'impact de ZYDELIG sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour ces patients.

En l'absence de données, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Aussi, on ne peut considérer que la spécialité ZYDELIG soit en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ZYDELIG dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZYDELIG est important dans l'indication « traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ZYDELIG en association au rituximab, au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.

ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

¹² Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

010.3 Population cible

10.3.1 Dans la LLC

La population cible de ZYDELIG est représentée par les patients atteints d'une LLC et ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou bien en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de LLC en France s'élevait à 4 464. La prévalence de la LLC a été estimée à 27/100 000 en Europe¹³.

Les stades B et C de Binet représentent près de 40% des cas¹⁴, soit 1 790 nouveaux cas par an. Parmi ces patients, environ trois quarts (78%)¹⁵ évolueront vers une rechute ou seront réfractaires au traitement.

Selon les données de la littérature, la mutation del17p représente 3 à 10% de la population LLC naïve^{16, 17, 18}.

Sur ces bases, le nombre de patients présentant une LLC à un stade B/C :

- En rechute ou réfractaire, peut être estimé à 1 400 patients par an ;
- Naïfs et porteurs d'une délétion 17p, peut être estimé entre 60 et 200 patients par an.

En conséquence, la population cible de ZYDELIG dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation *TP53* chez lesquels une chimio-immunothérapie est inadaptée, peut être comprise entre 1 500 et 1 700 cas par an.

10.3.2 Dans le LF

La population cible d'idelalisib dans cette indication est représentée par les patients atteints de LF réfractaires à deux lignes de traitement précédentes.

En France en 2012, on estime à 2 530 le nombre de nouveaux cas de LF¹⁹.

D'après avis d'experts, la population cible totale d'Idelalisib dans l'indication des LF réfractaires à deux lignes de traitement antérieures peut être estimée entre 200 et 230 patients par an.

En conséquence, la population cible de ZYDELIG dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures peut être estimée à 200 cas par an.

¹³ Orphanet. Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Mai 2014 - N°1 Sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

¹⁴ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology* 2008;81:253-8

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de Mabthera. 18 juillet 2012

¹⁶ Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:289-301.

¹⁷ Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet* 2013;206:49-62

¹⁸ Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-6

¹⁹ Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herbst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 ;26:4473-9.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZYDELIG sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.
