

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZYDELIG (idelalisib), antinéoplasique



Intérêt clinique important, en association au rituximab, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge de ces patients

L'essentiel

- ZYDELIG a l'AMM, en association au rituximab, dans le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.
- L'efficacité de l'association idélalisib + rituximab repose sur des données très limitées (n=9 patients) au prix d'une toxicité importante : risque d'infections et de neutropénie.
- Une prophylaxie des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* et une surveillance clinique et biologique régulière des infections à cytomégalovirus et de la formule sanguine sont recommandées.

Stratégie thérapeutique

- 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. 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 délétion 17p/mutation TP53 confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.
- En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC (LLC non précédemment traitée) et en cas de délétion 17p, en 2012, la SFH recommande l'alemtuzumab (MABCAMPATH), en association aux corticoïdes à forte dose, ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont recommandés chez les patients éligibles et répondeurs. Ni l'ibrutinib, ni l'idélalisib + rituximab ne disposaient d'une AMM à la date de publication de ces recommandations.
- En 2015, L'ESMO recommande les inhibiteurs du BCR (ibrutinib ou idélalisib + rituximab) ou une allogreffe de cellules souches chez les patients en bon état général et répondant aux traitements.
- Les recommandations américaines du NCCN en 2017 préconisent par ordre de préférence l'ibrutinib, l'immunochimiothérapie et l'alemtuzumab. Idélalisib + rituximab n'est pas mentionné puisque que cette indication n'a pas été validée par la FDA.
- Le vénétoclax (VENCLYXTO) a une AMM depuis fin 2016 dans la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
ZYDELIG, en association au rituximab, doit être réservé aux rares patients ayant une LLC non précédemment traitée (1^{ère} ligne) avec délétion 17p ou mutation TP53 et qui ne peuvent pas recevoir l'ibrutinib c'est-à-dire ceux ayant un risque hémorragique (en particulier troubles du rythme cardiaque de type fibrillation auriculaire, thrombopénie profonde, co traitements par anticoagulants, ...) d'après l'avis d'experts et selon les recommandations américaine du NCCN 2017.

Données cliniques

- Dans le cadre de la réévaluation de ZYDELIG suite aux modifications du libellé de son AMM dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée, le laboratoire a fourni les résultats d'une phase de suivi de patients traités par idélalisib, réalisée en ouvert, ayant notamment inclus des patients de l'étude 101-08.

- L'étude 101-08 est une étude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité de l'association idelalisib + rituximab chez 64 patients ayant une LLC ou un lymphome lymphocytaire non préalablement traités. Seuls 9 patients (n=9, 14,1%) avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Le taux de réponse globale a été de 96,9% (62/64 ; IC95% [89,2 ; 99,6]) dont 12 réponses complètes (18,8%) et 50 réponses partielles (78,1%). Parmi les 9 patients avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53, tous ont obtenu une réponse globale (IC95% [66,4 ; 100]), 3 patients ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. Les critères d'inclusion/non inclusion ne permettent de définir si les 9 patients relevant de l'indication en cours de réévaluation (LLC non précédemment traitée avec délétion 17p/mutation TP53) étaient éligibles à ibrutinib.
- Un total de 41 patients issus de l'étude 101-08 ont été inclus dans l'étude de suivi, dont 7 patients (12%) ayant une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Au cours de la phase d'extension, ils ont été traités par idelalisib en monothérapie 150 mg deux fois par jour en monothérapie jusqu'à progression ou à l'observation d'une toxicité non compatible avec le maintien du traitement.
A la date de l'analyse intermédiaire (1er août 2014), 23 patients (56,1%) étaient sous traitement. La durée médiane de réponse et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes. A 36 mois, 90,1% (IC95% [82% ; 99%]) des patients étaient vivants et aucun des 9 patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 n'était décédé.
- Près de 90% des patients ont présenté au moins un événement indésirable de grades ≥ 3 lié au traitement avec principalement : diarrhée (n=18 ; 28,1%), colite (n=16 ; 25%), augmentation des ALAT (n=15, 23,4%), augmentation des ASAT (n=12 ; 18,8%) et pneumonie (n=12 ; 18,8%). De nouvelles mesures de réduction du risque d'infections ont été ajoutées pour intégrer des recommandations sur la prophylaxie des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* et sur la surveillance clinique et biologique régulière des infections à cytomégalovirus et de la formule sanguine.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière
- Médicament de prescription réservé aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZYDELIG est important
- Compte-tenu de l'absence de donnée d'efficacité chez des patients éligibles à l'ibrutinib et au regard des alertes de tolérance notamment sur le risque de neutropénies et d'infections sévères, ZYDELIG, en association au rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC non précédemment traitée, en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 juin 2017 (CT-15973) disponible sur www.has-sante.fr

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

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