

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
30 novembre 2016

idelalisib

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 SCIENCES

Code ATC	L01XX47 (Autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription. Modifications du RCP dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risques conformément à l'article 20 du règlement CE. Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Zydelig est indiqué en association au rituximab (ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	• 18 septembre 2014 : AMM initiale (procédure centralisée) • 26 mars 2015 : intégration des données cliniques issues de l'analyse finale de l'étude 312-0116 • 23 mars 2016 : réévaluation du bénéfice/risques de ZYDELIG au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et mise en place d'un RCP temporaire • 15 septembre 2016 : fin de la réévaluation du bénéfice/risques au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 : - modification du libellé de l'indication de l'AMM en première ligne chez les patients ayant une LLC avec délétion 17p ou une mutation TP53 - renforcement des mises en garde spéciales et précautions d'emploi en cas d'infections graves • 19 septembre 2016 : extension d'indication avec ajout d'une nouvelle association (idelalisib + ofatumumab)
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
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux 100% ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

En septembre 2014, ZYDELIG (idelalisib) a obtenu une AMM, en association au rituximab, chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et 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.

Dans son avis du 17 juin 2015, sur la base des résultats d'une étude de phase II non comparative (étude 101-08) et d'une étude de phase III comparative (étude 312-0116), la commission de la Transparence (CT) a conclu, dans ces indications, à :

- un SMR important ;
- et une ASMR III, au même titre qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, 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.

En mars 2016, la Commission Européenne (CE) a souhaité qu'une réévaluation du bénéfice/risques de ZYDELIG soit réalisée suite à l'augmentation du nombre de décès par infections dans le groupe de traitement idelalisib par rapport au placebo dans 3 essais cliniques (7,4 % versus 3,5 %). Ces études (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹) sont désormais arrêtées.

¹ GS-US-312-0123 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association à la bendamustine et au rituximab pour le traitement de la LLC jamais traitée.

Des mesures temporaires ont immédiatement été mises en place et le RCP modifié :

- restriction de l'indication de l'idelalisib, en association au rituximab, dans le traitement de première intention de la LLC avec délétion 17p ou une mutation TP53 : seules les poursuites de traitement en cours ont été autorisées (après évaluation du rapport bénéfice/risques individuel).
- mesures de réduction du risque pour tous les patients traités² : prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, surveillance des signes ou symptômes respiratoires, surveillance clinique et dépistage biologique d'une infection à cytomégalo virus, surveillance du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, ...

Les autres indications de l'AMM sont restées inchangées.

Dans son avis du 20 avril 2016, la CT a pris acte de ces modifications temporaires et a considéré que :

- le SMR et l'ASMR de ZYDELIG, attribués le 17 juin 2015, en première ligne de traitement de la LLC avec une délétion 17p ou une mutation TP53 n'étaient désormais applicables qu'aux seules poursuites de traitement et non en instauration.
- l'opportunité d'une réévaluation de l'indication serait discutée dès que les conclusions finales de l'EMA seraient disponibles

La réévaluation est désormais terminée et la CE a conclu que le rapport bénéfice/risques de ZYDELIG restait positif en traitement de première intention de la LLC del17p/TP53, à condition que ZYDELIG soit utilisé chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.³

L'évolution du libellé des indications de l'AMM est résumée ci-dessous :

RCP en septembre 2014	RCP temporaire durant la réévaluation (mars 2016 à septembre 2016)	RCP en octobre 2016
Dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)		
Zydelig est indiqué en association au rituximab (ou <u>ofatumumab</u> *) pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.		
Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et <u>pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.</u>	Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC <u>dans la poursuite du traitement</u> en cours chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée et chez lesquels un traitement de première intention par Zydelig a déjà été instauré.	Zydelig est indiqué en association au rituximab (ou <u>ofatumumab</u>) pour le traitement de patients adultes atteints de la LLC comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 <u>chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.</u>
Dans le lymphome folliculaire (LF)		
Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.		

* l'association à l'ofatumumab a été autorisée par une décision CE le 19 septembre 2016.

GS-US-313-0124 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association au rituximab pour le traitement du LNH_i déjà traité.

GS-US-313-0125 une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idélalisib en association à la bendamustine et au rituximab pour le traitement du LNH_i déjà traité

² ANSM - Lettre aux professionnels de santé. Idelalisib (Zydelig®) : restrictions concernant son utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute à la suite de nouveaux résultats d'essais cliniques- mars 2016

³ ANSM – Lettre aux professionnels de santé. Idelalisib (Zydelig®) : actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de sécurité – aout 2016

De nouvelles mises en garde et précautions d'emploi ont également été ajoutées dans le RCP afin de minimiser le risque d'infections graves (cf. tableau en annexe).

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications et du nouveau libellé de l'indication dans le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53. Les instaurations de traitement sont désormais autorisées chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

Dans l'attente d'une évaluation complète de cette modification d'AMM, les conclusions rendues par la Commission dans son avis du 17 juin 2015 ne sont pas modifiées.

La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité ZYDELIG en association à l'ofatumumab et rappelle que de ce fait cette association n'est pas remboursable dans l'indication : «le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ».

RCP temporaire de mars à septembre 2016	RCP – octobre 2016												
4.2 Posologie et mode d'administration [...] Neutropénie Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est inférieur à 500/mm³. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm³ ; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4). <table><tr><td>Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm³</td><td>Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm³</td><td>Nombre absolu de PNN < 500/mm³</td></tr><tr><td>Poursuivre le traitement par Zydelig.</td><td>Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.</td><td>Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm³, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.</td></tr></table>	Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm ³	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm ³	Nombre absolu de PNN < 500/mm ³	Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm ³ , puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.	4.2 Posologie et mode d'administration [...] Neutropénie Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est inférieur à 500/mm³. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm³ ; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4). <table><tr><td>Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm³</td><td>Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm³</td><td>Nombre absolu de PNN < 500/mm³</td></tr><tr><td>Poursuivre le traitement par Zydelig.</td><td>Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.</td><td>Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm³, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.</td></tr></table>	Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm ³	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm ³	Nombre absolu de PNN < 500/mm ³	Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm ³ , puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.
Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm ³	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm ³	Nombre absolu de PNN < 500/mm ³											
Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm ³ , puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.											
Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm ³	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm ³	Nombre absolu de PNN < 500/mm ³											
Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine.	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm ³ , puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.											
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Infections graves Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale. Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Infections graves Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale. Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib, puis pendant 2 à 6 mois après l'interruption du traitement. La durée de la prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, notamment un												

RCP temporaire de mars à septembre 2016	RCP – octobre 2016						
Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire. Une surveillance clinique et un dépistage biologique d'une infection à CMV doivent être réalisés régulièrement. Le traitement par Zydelig doit être arrêté chez les patients présentant une infection ou dont la virémie à CMV est positive.	traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire. Une surveillance clinique et biologique d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idelalisib ou qui présentent d'autres signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idelalisib doit être envisagée jusqu'à la résolution de l'infection. Si l'on estime que les bénéfices de la reprise du traitement par idelalisib sont supérieurs aux risques, un traitement préemptif contre l'infection à CMV doit être envisagé.						
<u>Neutropénie</u> Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 000/mm3 (voir rubrique 4.2).	<u>Neutropénie</u> Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à 1 000/mm³ (voir rubrique 4.2).						
4.8 Effets indésirables [...] Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib <table><tr><th>Effet indésirable</th><th>Tous grades confondus</th><th>Grade ≥ 3</th></tr></table>	Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	4.8 Effets indésirables [...] Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib <table><tr><th>Effet indésirable</th><th>Tous grades confondus</th><th>Grade ≥ 3</th></tr></table>	Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3					
Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3					

RCP temporaire de mars à septembre 2016			RCP – octobre 2016		
<i>Infections et infestations</i>			<i>Infections et infestations</i>		
Infections	Très fréquent	Très fréquent	Infections (dont pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> et infection à CMV*)	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Pneumopathie	Fréquent	Fréquent	Pneumopathie	Fréquent	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>			<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent	Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>			<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent	Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Éruption*	Très fréquent	Fréquent	Éruption**	Très fréquent	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			Syndrome de Stevens-Johnson/Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique)	Rare	Rare
Fièvre	Très fréquent	Fréquent	<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
<i>Investigations</i>			Fièvre	Très fréquent	Fréquent
Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent	<i>Investigations</i>		
* Inclut les termes préférentiels suivants : érythrodermie, éruption d'origine médicamenteuse, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption desquamative.			Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent
			* Inclut les infections opportunistes ainsi que les infections bactériennes et virales, telles que la pneumonie, la bronchite et la septicémie.		
			** Inclut les termes préférentiels suivants : érythrodermie, éruption d'origine médicamenteuse, éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse et éruption desquamative.		
			Description de certains effets indésirables particuliers		
			Infections (voir rubrique 4.4)		
			Globalement, des infections, dont des infections de grades 3 et 4, ont été observées à une fréquence plus élevée dans les bras idelalisib que dans les bras témoins des études cliniques sur l'idelalisib. Les infections du système		

RCP temporaire de mars à septembre 2016	RCP – octobre 2016
	respiratoire et les événements septiques étaient les plus fréquemment rapportés. Dans de nombreux cas, l'agent pathogène n'a pas été identifié. Cependant, des agents pathogènes responsables d'infections conventionnelles et opportunistes, y compris la PPJ et l'infection à CMV, ont été identifiés. Presque toutes les infections de type PPJ, y compris celles d'issue fatale, sont survenues en l'absence d'une prophylaxie contre la PPJ. Des cas de PPJ ont été observés après l'arrêt du traitement par idelalisib.