

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
19 JANVIER 2022

duvélisib
COPIKTRA 15 et 25 mg, gélules

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et de lymphome folliculaire réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

1- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire

Selon les recommandations, les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai).

En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie.

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de la 1^{ère} ligne de traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion (del)17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une délétion (del)17p :

* IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, actuellement le traitement de référence,

* CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab

- En l'absence de mutation TP53 ou de délétion (del)17p :

* Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient :

□ Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.

□ En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.

□ A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion (del)17p.

* Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :

□ Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-CIb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)

□ Les thérapies ciblées : VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)

□ IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

□ L'acalabrutinib (CALQUENCE) en association au à l'obinutuzumab.

Chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p et/ou mutation TP53 (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse. D'après les recommandations les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques :

- ibrutinib (IMBRUVICA) ; -

- idelalisib (ZYDELIG) en association au rituximab ;

- vénétoclax seul ou en association au rituximab, uniquement en tant que traitement de recours dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus), et sans délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus) ;

- acalabrutinib (CALQUENCE) en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

A noter que l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques en 2^{ème} ligne ou plus. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du duvélisib en monothérapie par rapport à un comparateur considéré comme non pertinent à la date du présent avis, l'ofatumumab, dans l'étude de phase III DUO, avec de plus :

*un gain modeste en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; 13,3 mois vs 9,9 mois ; HR = 0,52 ; IC95% [0,39 ; 0,69]) et de taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 73,8 % vs 45,3 % ; OR = 3,50, 1 seule réponse complète),

* l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère considéré comme le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie,

*et en l'absence de conclusion possible sur les résultats de qualité de vie (critère exploratoire) ;

- De la transposabilité des résultats à la pratique non assurée compte tenu :

* de l'exclusion des patients préalablement traités par inhibiteur de tyrosine kinase ou inhibiteur bcl-2, considérés comme les standards de traitement à ce stade de la maladie,

* de l'inclusion de patients en 2^{ème} ligne de traitement alors que l'AMM n'a été validée qu'à partir de la 3^{ème} ligne (60 % des patients de l'étude, analyses en sous-groupe post-hoc exploratoires) ;

- Des données de tolérance préoccupantes, marquées principalement par des diarrhées/colites, des neutropénies et des événements infectieux, avec des proportions importantes d'événements indésirables considérés comme graves (72,8 % vs 32,3 %), ayant entraîné l'arrêt du traitement (36,0 % vs 5,8 %) et parfois le décès (12,0 % vs 4,5 %), par rapport au groupe ofatumumab ;

La Commission considère que COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs

2- Lymphome folliculaire (LF) réfractaire

En 1^{ère} ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales et internationales, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de 2^{ème} ligne est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grande cellule. Le traitement de 2^{ème} ligne dépend du traitement de 1^{ère} ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine),
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- et/ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab.

A partir de la 3^{ème} ligne, un traitement par idelalisib (ZYDELIG) peut être proposé ainsi que les traitements utilisés en 2^{ème} ligne.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- des résultats de l'étude de phase II non comparative DYNAMO menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, dont 60 % atteints de lymphome folliculaire correspondant à l'AMM, avec un gain modeste en termes de taux de réponse globale (42,2 % dont 1 seule réponse complète), critère de jugement principal considéré comme non pertinent à ce stade de la maladie ;

- de l'absence de comparaison aux traitements actuellement disponibles alors que celle-ci était réalisable ;

- des données de tolérance préoccupantes, en ligne avec les données retrouvées dans l'indication LLC et avec les autres inhibiteurs de PI3K ;

la Commission considère que COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LF réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« COPIKTRA en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de : - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs. - Lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs. »
SMR	INSUFFISANT , au regard des alternatives thérapeutiques existantes, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	COPIKTRA (duvélisib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire</u> Compte tenu : - de la démonstration d'une supériorité du duvélisib en monothérapie par rapport à un comparateur considéré comme non pertinent à la date du présent avis, l'ofatumumab, dans l'étude de phase III DUO, avec de plus : - o un gain modeste en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; 13,3 mois vs 9,9 mois ; HR = 0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,69]) et de taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 73,8 % vs 45,3 % ; OR = 3,50, 1 seule réponse complète), - o l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère considéré comme le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie, - o et en l'absence de conclusion possible sur les résultats de qualité de vie (critère exploratoire) ; - De la transposabilité des résultats à la pratique non assurée compte tenu : - o de l'exclusion des patients préalablement traités par inhibiteur de tyrosine kinase ou inhibiteur bcl-2, considérés comme les standards de traitement à ce stade de la maladie, - o de l'inclusion de patients en 2^{ème} ligne de traitement alors que l'AMM n'a été validée qu'à partir de la 3^{ème} ligne (60 % des patients de l'étude, analyses en sous-groupe post-hoc exploratoires) ; - Des données de tolérance préoccupantes, marquées principalement par des diarrhées/colites, des neutropénies et des événements infectieux, avec des proportions importantes d'événements indésirables considérés comme graves (72,8 % vs 32,3 %), ayant entraîné l'arrêt du traitement (36,0 % vs 5,8 %) et parfois le décès (12,0 % vs 4,5 %), par rapport au groupe ofatumumab ; La Commission considère que COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs <u>Lymphome folliculaire (LF) réfractaire</u> Compte tenu : - des résultats de l'étude de phase II non comparative DYNAMO menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, dont 60 % atteints de lymphome folliculaire correspondant à l'AMM, avec un gain modeste en termes de taux de réponse globale (42,2 % dont 1 seule réponse complète), critère de jugement principal considéré comme non pertinent à ce stade de la maladie ; - de l'absence de comparaison aux traitements actuellement disponibles alors que celle-ci était réalisable ; - des données de tolérance préoccupantes, en ligne avec les données retrouvées dans l'indication LLC et avec les autres inhibiteurs de PI3K ; la Commission considère que COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LF réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs.
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **COPIKTRA (duvélisib), 15 et 25 mg, gélules**, dans le cadre de son AMM obtenue le 19/05/2021 dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et du lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement).

Le duvélisib est un inhibiteur double de la phosphatidylinositol 3-kinase p110δ (PI3K-δ) et de la PI3K-γ. L'inhibition de la PI3K-δ réduit directement la prolifération et la survie des lignées de cellules B malignes et des cellules tumorales primaires de la LLC, tandis que l'inhibition de la PI3K-γ réduit l'activité des lymphocytes T CD4+ et des macrophages dans le microenvironnement tumoral pour soutenir les cellules B malignes.¹

A noter que le duvélisib est le second représentant de la classe des inhibiteurs PI3K disponibles dans ces indications après l'idélalisib (ZYDELIG). Celui-ci dispose de la même indication que le duvélisib dans le LF (en monothérapie chez les patients réfractaires à au moins deux lignes antérieures) mais est indiqué dans la LLC en association au rituximab chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur (à partir de la 2^{ème} ligne), ou en 1^{ère} intention en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 et d'inéligibilité à tous les autres traitements. Dans ses avis du 17 juin 2015² et du 7 juin 2017³, la Commission lui a octroyé :

- un service médical rendu (**SMR**) important dans l'ensemble de ces indications ;
- une amélioration du service médical rendue modérée (**ASMR III**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, au même titre qu'IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ;
- une **ASMR V** dans la stratégie thérapeutique 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 ;
- une **ASMR IV** (mineure) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

02 INDICATIONS

« Copiktra en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de :

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs (voir les rubriques 4.4 et 5.1 [du RCP]).
- Lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (voir les rubriques 4.4 et 5.1 [du RCP]). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Copiktra doit être conduit par un **médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux**.

Posologie

¹ EMA. COPIKTRA: EPAR – Product information. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/copiktra-epar-product-information_fr.pdf

² HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 17 juin 2015 pour ZYDELIG. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13930_ZYDELIG_PIC_INS_Avis3_CT13930.pdf

³ HAS. Avis de réévaluation de la Commission de la Transparence du 7 juin 2017 pour ZYDELIG. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15973_ZYDELIG_PIC_REEV_Avis3_CT15973.pdf

La dose recommandée est de 25 mg de duvélib deux fois par jour. Un cycle est composé de 28 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à atteinte d'une toxicité non acceptable.

Doses retardées ou oubliées

Les patients doivent être informés que si une dose a été oubliée depuis moins de 6 heures, la dose oubliée doit être prise dès que possible. La dose suivante devra être prise à l'heure habituelle. Si une dose a été oubliée depuis plus de 6 heures, il est conseillé aux patients d'attendre et de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Modification de la dose en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4

La dose de Copiktra doit être réduite à 15 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple le kétoconazole) [voir rubrique 4.5 du RCP]. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple le fluconazole), mais les effets indésirables éventuels du duvélib doivent être étroitement surveillés.

Ajustements posologiques en cas d'effets indésirables

Les toxicités doivent être prises en charge conformément au Tableau 1 [du RCP] par le biais d'une réduction de la dose, d'une suspension du traitement ou de l'arrêt de Copiktra. »

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation de lymphocytes B d'aspect mature, 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. Dans la majorité des cas, son évolution est chronique, nécessitant une simple surveillance. Cependant, dans près de 10 % des cas, la LLC peut se transformer en lymphome de haut grade de malignité dénommé syndrome de Richter.

D'après les données du réseau français des registres de cancer (FRANCIM)⁴, l'incidence de la LLC était estimée à 4 674 en France en 2018 ; ce qui représente un peu plus de 1 % de l'ensemble des cancers et 30 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence standardisée est restée stable avec une légère diminution sur la période 2010-2018. En revanche, en raison des évolutions démographiques notamment, le nombre total de cas incidents a augmenté de près de 70 % (2 667 patients en 1990 à 4 674 patients en 2018). En 2018, la prévalence partielle à 5 ans est estimée à 11 000 cas de LLC en France, et de 23 000 cas à 15 ans. La LLC est une affection légèrement prédominante chez l'homme (sexe ratio homme/femme de 1,9), avec un âge médian au moment du diagnostic de 71 ans chez l'homme versus 73 ans chez la femme.

En pratique clinique, le stade et le pronostic sont définis sur la base de critères cliniques et biologiques à partir de l'une des deux classifications internationales de référence : la classification de Binet (utilisée préférentiellement en France et en Europe) et la classification de Rai.

La survie à 5 ans est de 83 % (tous stades confondus) pour les patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 (82 % chez l'homme et 85 % chez la femme), et diminue régulièrement avec l'âge (93 % à

⁴ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019.

5 ans pour les 15-55 ans et 76 % à 5 ans pour les plus de 75 ans)^{5,6}. La présence d'une délétion del17p et/ou d'une mutation TP53 et l'absence de mutation des gènes IGVH (le statut IGVH non muté concernant environ 60% des patients ayant une LLC⁷) sont associées à un pronostic défavorable en raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée aux traitements standards par immunochimiothérapie^{8,9}. Chez les patients porteurs d'une délétion del17p ou d'une mutation TP53, la médiane de survie globale est inférieure à 36 mois et le taux de survie à 10 ans inférieur à 30 %¹⁰. Il est actuellement recommandé une recherche des mutations 17p, TP53 et du statut mutationnel IGVH avant mise sous traitement^{7,11,12,13}.

La maladie évolue en poussées successives entrecoupées de périodes de rémission nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. Si les progrès thérapeutiques récents ont permis d'améliorer la survie nette, la maladie reste à ce jour incurable, avec 1 040 décès pour cause de LLC rapportés en 2011. Dans plus de la moitié des cas, les décès attribuables à la LLC font suite à des complications infectieuses¹⁴.

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹¹, du groupe français FILO 2020¹³, et celles de l'IWCLL 2018¹², les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai).

En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie.

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de la 1^{ère} ligne de traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion (del)17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une délétion (del)17p :
 - o IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, actuellement le traitement de référence,
 - o CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab¹⁵
- En l'absence de mutation TP53 ou de délétion (del)17p :
 - o Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient¹⁶
 - Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.

⁵ Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016.

⁶ Cowppli-Bony A, Marc Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A et le Réseau Francim. Épidémiologie descriptive des cancers en France métropolitaine : incidence, survie et prévalence. Bull Cancer (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan>.

⁷ NCCN. Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 2020

⁸ Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2013; 88:804-16.

⁹ Hallek M, 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.

¹⁰ Rossi D, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013;121:1403-12

¹¹ B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33.

¹² Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.

¹³ Quiquenel A. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). Hemasphere. 2020 Oct; 4(5): e473.

¹⁴ Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74.

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à CALQUENCE en date du 5 mai 2021.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMBRUVICA en date du 03 février 2021.

- En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
- A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion (del)17p.
- Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées : VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.
 - L'acalabrutinib (CALQUENCE) en association au à l'obinutuzumab.

Chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p et/ou mutation TP53 (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse. D'après les recommandations, les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques :

- ibrutinib (IMBRUVICA) ;
- idelalisib (ZYDELIG) en association au rituximab ;
- vénétoclax + rituximab ;
- vénétoclax en monothérapie, uniquement en tant que traitement de recours dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus), et sans délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus)¹⁷ ;
- acalabrutinib (CALQUENCE) en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

A noter que l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques en 2^{ème} ligne ou plus. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale.

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), certaines recommandations¹¹ précisent que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris.

Chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitements antérieurs, le besoin thérapeutique est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de nouveaux améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

04.2 Lymphome folliculaire (LF)

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces dernières représentent entre 40 à 50% des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80%)¹⁸.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à VENCLYXTO en date du 5 juillet 2017

¹⁸ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée - Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2012

Le LF est caractérisé par une prolifération de cellules lymphoïdes de la lignée B dont la structure nodulaire à architecture folliculaire est conservée. Du fait de son évolution lente, le LF peut être compatible avec une vie sans traitement en cas d'absence de retentissement sur la santé (absence de compression, ou envahissement d'organe à risque, de cytopénies, de signes généraux ou symptômes locaux). En effet, le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne semble pas dépendre de la précocité du traitement¹⁸.

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54 % chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 65 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme¹⁹. Des données épidémiologiques récentes ont montré que la survie globale nette est proche de 87% à 5 ans (période 2005-2010) et de 71% à 10 ans²⁰. Chez les patients ayant une rechute précoce (< 24 mois) suite à un traitement de 1ère ligne par RCHOP (rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone), une étude récente²¹ a montré que le taux de survie à 5 ans était de 50 %.

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 %.

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B²²

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance ECOG) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive.

Aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En 1^{ère} ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales²³ et internationales^{22,24}, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab²⁵. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab²⁶.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de 2^{ème} ligne est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin

¹⁹ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

²⁰ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

²¹ Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

²² Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): 83-90

²³ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009.

²⁴ B-cells lymphomas, version 1.2020 – National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2020.

²⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

²⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grande cellule. Le traitement de 2^{ème} ligne dépend du traitement de 1^{ère} ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{22,23,24} reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, Obinutuzumab-bendamustine)^{27,28,29}
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- et/ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab³⁰.

A partir de la 3^{ème} ligne, un traitement par idelalisib (ZYDELIG) peut être proposé² ainsi que les traitements utilisés en 2^{ème} ligne.

Chez les patients atteints de LF réfractaire après au moins 2 lignes de traitements antérieurs, le besoin thérapeutique est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de nouveaux traitements permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

05 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de COPIKTRA (duvélisib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et du lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (soit à partir de la 3^{ème} ligne de traitement).

05.1 Médicaments

5.1.1 Leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire à partir de la 3^{ème} ligne

D'après les recommandations les traitements de 3^{ème} ligne et plus reposent sur l'ibrutinib (IMBRUVICA), l'idélalisib (ZYDELIG) en association au rituximab, le vénétoclax (VENCLYXTO) seul (uniquement en tant que traitement de recours) ou en association au rituximab, l'acalabrutinib (CALQUENCE) uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53 (cf. Tableau 1 ci-dessous). L'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) est une option thérapeutique alternative.

5.1.2 Lymphome folliculaire (LF) réfractaire à partir de la 3^{ème} ligne

D'après les recommandations internationales, les traitements utilisés en 3^{ème} ligne et plus sont les polychimiothérapies, associées ou non au rituximab, incluant les protocoles CHOP, CVP ou bendamustine (et aussi chlorambucil ou cyclophosphamide chez les patients qui sont susceptibles de ne pas tolérer les protocoles précédemment cités). A noter que la bendamustine peut également être associée à l'obinutuzumab (GAZYVARO) en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement par rituximab.

²⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

²⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

²⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

³⁰ HAS ; Avis de la Commission de la Transparence pour REVLIMID du 23 septembre 2020.

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de COPIKTRA (duvélisib) chez les patients atteints de LLC ayant reçu au moins deux traitements antérieurs

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
Immunothérapie anti-CD20						
MABTHERA et biosimilaires (rituximab) <i>Roche</i>	Non	En association à une chimiothérapie, traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires.	18/07/2012 (Inscription)	Important	Dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires, MABTHERA en association à une chimiothérapie apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique.	Oui
Inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B						
IMBRUVICA (ibrutinib) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En monothérapie, traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015 (Inscription)	Important	IMBRUVICA en monothérapie, au même titre que ZYDELIG en association au rituximab, 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 ,	Oui
CALQUENCE (acalabrutinib) <i>Astra-Zeneca</i>	Non	En monothérapie, indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur	05/05/2021	Important, uniquement chez les patients sans délétion 17p ou mutation TP53.	la Commission considère que CALQUENCE (acalabrutinib) en monothérapie, en 2ème ligne et plus de traitement de la LLC, chez les patients ne présentant pas de mutation délétion 17p ni de mutation TP53, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib.	En cours
Inhibiteur de tyrosine kinase						
ZYDELIG (idélalisib) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association au rituximab ayant reçu au moins un traitement antérieur	17/06/2015 (Inscription)	Important	ZYDELIG en association au rituximab, au même titre que 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 ,	Oui
Inhibiteur de BCL-2						
VENCLYXTO (vénétoclax) <i>Abbvie</i>	Non	En monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC : - en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec [...] à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B^s . - en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	05/07/2017 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des pourcentages de réponse globale élevés issus d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 64 patients, sans donnée robuste sur des critères cliniquement pertinents (survie) au prix d'une toxicité, notamment hématologique, non négligeable, - du risque de syndrome de lyse tumorale à l'instauration du traitement conduisant à l'hospitalisation des patients, - du besoin médical important dans les situations d'échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, la Commission considère que VENCLYXTO, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en	Oui

					charge de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes <u>en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B</u> et en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes <u>en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.</u> [...]	
		En association avec le rituximab , est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur	05/09/2019 (Inscription)	Important	La Commission considère que l'association VENCLYXTO + rituximab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bendamustine + rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu au moins un traitement antérieur.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique,

\$ la sous-indication de VENCLYXTO en monothérapie dans le traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B correspond à une 1ère ligne de traitement, différente de l'AMM de VENCLYXTO en association et par conséquent, ne figure pas dans ce tableau.

A noter que l'ofatumumab (ARZERRA) n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge de la LLC chez les patients adultes réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab³¹ et que son AMM été abrogée en Europe en février 2019. Cette spécialité était un comparateur cliniquement pertinent de COPIKTRA (duvélisib) à la date de réalisation de l'étude DUO évaluant le duvélisib mais n'est donc plus considérée comme un CCP à la date du présent avis.

L'alemtuzumab (CAMPATH), un anti-CD52, est disponible en ATU nominative depuis l'abrogation de son AMM dans le « traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée ». Malgré sa place marginale dans la stratégie thérapeutique de traitement de la LLC, il est cité dans les recommandations comme option thérapeutique en cas de rechute ou chez les patients réfractaires. Cette spécialité est donc considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de COPIKTRA (duvélisib).

A noter également que l'ibrutinib (IMBRUVICA) et l'idélalisib (ZYDELIG) disposent depuis 2016 d'extensions d'indications chez les patients en échec à au moins un traitement antérieur avec d'autres associations de traitement :

- pour IMBRUVICA (ibrutinib) : en association à la bendamustine et au rituximab,
- pour ZYDELIG (idélalisib) : en association à l'ofatumumab,

Les laboratoires respectifs n'ayant pas sollicité l'inscription de ces spécialités dans ces extensions d'indications^{32,33}, ces associations n'ont pas été évaluées par la Commission et ne sont pas prises en charge par la solidarité nationale dans ces situations.

³¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 mai 2018 pour ARZERRA.

³² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 13 septembre 2017 pour IMBRUVICA

³³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 30 novembre 2016 pour IMBRUVICA

Tableau 2. Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de COPIKTRA (duvélisib) chez les patients atteints de LF ayant reçu au moins deux traitements antérieurs

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT** identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Chimiothérapie						
ENDOXAN (cyclophosphamide) Et génériques <i>Baxter</i>	Non	Lymphome non hodgkinien	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE (doxorubicine) Et génériques <i>Pfizer</i>	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN (vincristine) Et génériques <i>EG labo</i>	Non	[...] seul ou en association avec d'autres médicaments oncolytiques, pour le traitement : des lymphomes malins, y compris la maladie de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkinien.	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible	Oui
LEVACT (bendamustine) Et génériques <i>Mundipharma</i>	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Compte tenu des données, limitées à une étude non comparative déjà évaluée, et de la place restreinte de la monothérapie par LEVACT dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en progression, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
Inhibiteur de tyrosine kinase						
ZYDELIG (idélalisib) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	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.	Oui
Immunothérapie anti-CD20						

ZEVALIN (ibritumomab tiuxétan) <i>Cis Bio International</i>	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires <i>Roche</i>	Non	Mabthera en traitement d'entretien est indiqué 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	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires <i>Roche</i>	Non	MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui
GAZYVARO (obinutuzumab) <i>Roche</i>	Non	GAZYVARO associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, est indiqué chez des patients atteints de lymphome folliculaire (LF) en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab.	8 mars 2017 (extension d'indication)	important	Compte tenu : - du gain observé sur la survie sans progression en faveur de GAZYVARO en traitement d'induction, en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO par rapport à une induction par bendamustine seule ; - des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (bendamustine seule) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française ; - des réserves sur le bien-fondé du choix du schéma de l'étude GADOLIN (sans association au rituximab, sans traitement d'entretien), ce qui a pu favoriser le groupe GAZYVARO ; la Commission considère que GAZYVARO, associé à la bendamustine en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO, dans le traitement du lymphome folliculaire en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de ces patients.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique,

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le traitement de la LLC, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique pouvant être proposée chez les patients éligibles.

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement

► Conclusion

A la date du présent avis, dans l'indication de la LLC en rechute ou réfractaire à au moins 2 traitements antérieurs, les médicaments cités dans le tableau 1 ainsi que l'immunochimiothérapie, l'alemtuzumab disponible en ATU et l'allogreffe de cellules souche hématopoïétiques pour les patients éligibles sont les comparateurs cliniquement pertinents de COPIKTRA (duvélisib).

Dans l'indication du LF réfractaire à au moins 2 traitements antérieurs, les médicaments cités dans le tableau 2, utilisés seuls (en particulier idélalisib) ou en association (en particulier les protocoles CHOP ou CVP ou la bendamustine), avec ou sans rituximab ou obinutuzumab, ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) sont les comparateurs cliniquement pertinents de COPIKTRA (duvélisib).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité COPIKTRA (duvélisib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *COPIKTRA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:*

- *Relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) after at least two prior therapies.*
- *Relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after at least two prior systemic therapies*

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	Non sollicitée	-
Espagne	Non sollicitée	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé les résultats de 2 études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du duvélsib :

- L'**étude DUO**, un essai de phase III, randomisé, en ouvert, qui a comparé le duvélsib en monothérapie à l'ofatumumab (ARZERRA) en monothérapie chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome lymphocytaire (LL) réfractaire et/ou en rechute ;
- L'**étude DYNAMO**, un essai de phase II, non comparatif, qui a évalué l'efficacité du duvélsib chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent (dont 64 % de lymphome folliculaire) réfractaires au rituximab et à la chimiothérapie ou à la radio-immunothérapie. Considérant la méthodologie de l'étude, l'inclusion de patients atteints d'autres formes de LNH et les analyses par type de LNH menées sans contrôle du risque alpha, les résultats sont présentés à titre exploratoire.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude DUO : LLC et LL en rechute et/ou réfractaire

7.1.1.1 Méthode

Références	Etude DUO (IPI-145-07) ³⁴ A Phase 3 study of duvelisib (IPI-145) vs ofatumumab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02004522
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du duvélsib en monothérapie par rapport à l'ofatumumab en monothérapie chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire qui ont reçu au moins un traitement anticancéreux antérieur.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus ofatumumab, menée en ouvert et en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 21 janvier 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 mai 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse supplémentaire (patients en 3 ^{ème} ligne et plus) : 22 mars 2019 Analyse finale : janvier 2021
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 62 centres dans 11 pays (dont 10 centres en France ayant inclus 60 patients).
Principaux critères d'inclusion	- Patients de ≥ 18 ans ; - Atteints de LLC ou LL avec présence d'au moins 1 critère de l'<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008/International Working Group (IWG)</i> définissant le besoin d'un traitement (Stade Binet ≥ B et/ou Stade Rai ≥ 1) ; - Maladie ayant progressé ou rechuté après au moins 1 traitement antérieur pour LLC ou LL ; - Absence d'indication d'un traitement par analogue de la purine (selon les recommandations du <i>national comprehensive cancer network (NCCN)</i> ou de la société européenne d'oncologie médicale (ESMO)), rechute ≤ 36 mois en cas de protocole de chimiothérapie comprenant un analogue de la purine, rechute ≤ 24 mois en cas de monothérapie par analogue de la purine - Maladie évaluable avec présence d'un ganglion ou d'une masse tumorale > 1,5 cm dans au moins 1 dimension à la tomodensitométrie (CT) ; - Indice de performance ECOG de 0 à 2 (correspondant à un indice de performance Karnofsky ≥ 60 %) ; - ASAT ou ALAT ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale ≤ 1,5 x LSN, créatinine sanguine ≤ 2 x LSN, hémoglobine ≥ 8g/dL avec ou sans transfusion, plaquettes ≥ 10 000/μL avec ou sans transfusion.
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédent de syndrome de Richter ou de leucémie pro lymphocytaire - Anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénique idiopathique non contrôlé ou nécessitant >20mg/jour de prednisone (ou équivalent) pour maintenir une hémoglobine >8g/dL ou des plaquettes > 10 000/μL sans transfusion - Patient réfractaire à l'ofatumumab (progression ou rechute < 12 mois en cas de monothérapie ou < 24 mois si l'ofatumumab est inclus dans un protocole multiple)

³⁴ Flinn IW et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018; 132: 2446-2455

	- Antécédent de greffe allogénique (une greffe autologue de moëlle antérieure > 6 mois n'était pas un critère de non-inclusion) - Antécédent de traitement par inhibiteur PI3K (GS-1101, duvélsib) ou par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton - Traitement chronique en cours par immunosuppresseurs (cyclosporine) ou corticothérapie > 20mg/j de prednisone (ou équivalent) - Infection VIH - Antécédent ou présence d'une hépatite B ou C, ou hépatite chronique - Impossibilité de traitement prophylactique de la pneumocystose ou du virus herpes simplex (HSV)
Schéma de l'étude	Les patients qui remplissaient les critères de sélection établis a priori et décrits ci-dessus ont été randomisés pour recevoir le duvélsib ou l'ofatumumab (voir posologie et schéma d'administration ci-dessous). Les patients inclus dans le groupe duvélsib étaient évalués à J1 et J8 (premier cycle de 21 jours), J1 et J15 (cycle 2 de 28 jours), puis J1 de tous les cycles ultérieurs de 28 jours. Les patients inclus dans le groupe ofatumumab étaient évalués à J1, J8, J15 (cycle 1 de 21 jours), à J1, J8, J15, J22 (cycle 2 de 28 jours), à J1 (cycles 3 à 7 de 28 jours). A l'issue de cette étude, les patients en progression sous ofatumumab pouvaient être inclus dans l'étude IPI-145-12 et recevoir un traitement par duvélsib, et inversement pour les patients du groupe duvélsib.
Randomisation	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1. La randomisation était centralisée et stratifiée selon l'existence d'une délétion 17p (oui/non), d'une progression dans les 12 mois suivant un traitement par analogue de la purine (oui/non) et d'une cytopénie (neutropénie ou thrombopénie) de grade 4 à l'inclusion (oui/non).
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir : - Groupe duvélsib : duvélsib 25 mg par voie orale (PO), 2 x par jour, en continu jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 18 cycles (cycle 1 : J1=J21 ; cycles suivants : J1=J28) ^a. - Groupe ofatumumab : ofatumumab (ARZERRA) en perfusion intraveineuse (IV) de 300 mg à J1 puis 2000 mg tous les semaines pendant 7 semaines puis 2000 mg tous les mois pendant 4 mois avec un maximum de 12 doses et 7 cycles (cycle 1 : J1=J21 ; cycles suivants : J1=J28). <i>*Une diminution de la posologie ou une interruption du traitement était autorisée en cas d'événements indésirables prédéfinis (pneumopathie ou pneumonie liée au traitement de grade ≥ 2, événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 : non hématologiques, neutropénie fébrile, thrombocytopénie avec hémorragie).</i> <i>a Le traitement par duvélsib pouvait être poursuivi après le 18^{ème} cycle chez les patients en réponse stable ou mieux à la discrétion de l'investigateur</i> Les traitements concomitants autorisés étaient les transfusions recommandées si nécessaires, les antiémétiques, antidiarrhéiques et facteurs de croissance à la discrétion de l'investigateur, ainsi que les traitements prophylactiques systématiques de la pneumocystose, pour l'herpex simplex (HBV), le virus varicelle-zona (VZV) et pour les patients avec antécédents d'infection CMV et EBV. Les patients du groupe duvélsib ne pouvaient pas recevoir des inhibiteurs ou inducteurs forts du CYP3A4, des vaccins vivants ou atténués, des immunosuppresseurs ou corticoïdes à une dose journalière supérieure à un équivalent de 20 mg de prednisolone pendant > 1 semaines, des inhibiteurs de tyrosine kinase (PI3K ou BTK) ainsi que tout traitement anticancéreux ou traitement expérimental.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement de progression (selon les critères IWCLL modifiés [pour les patients LLC] et les critères IWG modifiés [pour les patients LL] *) ou le décès quelle qu'en soit la cause. <i>* La définition des types de réponses et la progression de la maladie selon l'IWCLL et l'IWG sont disponibles en Annexe 1</i>
Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> (dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole) : - Taux de réponse globale (TRG), défini comme la meilleure réponse parmi réponse complète, réponse complète avec guérison incomplète de moelle, réponse partielle, réponse partielle avec lymphocytose, évaluée par le CRI selon les critères IWCLL et IWG * - Survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires (sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests) :</u>

	- Taux de réponse ganglionnaire (LNRR)*, défini comme une diminution ≥ 50 % de la somme des produits (SPD) des ganglions cibles - Taux d'amélioration hématologique, définie comme la présence, pendant au moins 60 jours sans transfusion et sans facteurs de croissance exogènes : - o Neutrophiles $> 1500/\mu\text{L}$ ou augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion, ou - o Hémoglobine $> 11\text{g/dL}$ ou augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion, ou - o Plaquettes $> 100\,000/\mu\text{L}$ ou augmentation $\geq 50\%$ par rapport à l'inclusion - Durée de réponse (DR), définie comme le délai entre la première réponse documentée et la première progression (ou décès tout cause) documentée - Maladie résiduelle minimale (MRD) - Délai d'obtention d'une réponse, défini comme le délai entre la randomisation et la première réponse documentée, - Qualité de vie (EQ5D, FACIT-F) <i>* La définition des types de réponses et la progression de la maladie selon l'IWCLL et l'IWG sont disponibles en Annexe 1</i>
Taille de l'échantillon	En prenant l'hypothèse d'une augmentation de 40% de la survie sans progression (HR = 0,6) dans le groupe duvélsib par rapport au groupe ofatumumab (15 mois vs 9 mois ; HR = 0,6), 300 patients étaient nécessaires (150 par groupe) pour détecter une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %, avec une puissance de 93 %. L'analyse principale devait être réalisée après la survenue de 185 événements.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Dates d'analyses</u> Une analyse intermédiaire d'efficacité était prévue au protocole après l'apparition d'environ 50 % d'événements de SSP. L'analyse principale était prévue après la survenue de 185 événements de SSP (critère de jugement principal). L'analyse finale de la survie globale (SG) était prévue après la fin du suivi de tous les patients (estimation de survenue de 161 décès). Sur demande de l'EMA, des analyses post-hoc exploratoires ont été réalisées sur la population de patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs. <u>Populations d'analyse</u> - Population ITT (intention de traiter) : ensemble des patients randomisés, selon leur groupe de randomisation. Population utilisée pour les analyses des caractéristiques des patients à l'inclusion et les critères d'efficacité ; - Population PP (per protocole) : ensemble des patients de la population ITT, selon leur groupe de randomisation, sans violation majeure au protocole. - Population traitée (= de tolérance) : ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement, selon le traitement effectivement reçu. Population utilisée pour les analyses de tolérance. <u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> La SSP (critère de jugement principal) a été analysée à l'aide du test du log-rank stratifié pour comparer les bras duvélsib et ofatumumab. La valeur nominale du p définissant la significativité statistique pour une analyse donnée était calculée sur la base des nombres d'événements de SSP lors des analyses précédentes et de l'analyse actuelle. Le Hazard ratio (HR) et les intervalles de confiance à 95 % bilatéraux correspondants étaient estimés en utilisant un modèle proportionnel de Cox. Les courbes de SSP ont été établies en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de jugement principal en prenant en compte, l'évaluation par l'investigateur, le scénario défavorable (patients perdus de vue considérés comme censurés dans le groupe ofatumumab et ayant fait l'événement dans le groupe duvélsib), l'EFS ou encore en utilisant les populations PP et traitée (de tolérance). L'analyse de la survie globale a été réalisée selon la même méthodologie que pour la SSP. L'analyse du taux de réponse globale (TRG) a été réalisée en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Les odds ratios et intervalles de confiance ont été calculés. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour les critères de SSP, TRG et SG selon les facteurs de stratification à la randomisation, le diagnostic (LLC/LL), les caractéristiques démographiques (genre, âge, race), les antécédents de traitement par ofatumumab, ou encore le risque cytogénétique. <u>Gestion de la multiplicité</u> L'inflation du risque alpha liée à l'analyse intermédiaire a été prise en compte par une fonction de dépense alpha selon la méthode de Lan et DeMets qui approxime les limites de O'Brien et Fleming. Pour l'analyse finale de la SSP, le seuil alpha bilatéral ajusté prenant en compte l'analyse intermédiaire devait être égal à 0,049. Les critères secondaires hiérarchisés ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole décrite ci-dessus, avec un risque alpha unilatéral global de 0,025.

7.1.1.2 Résultats

► Effectifs et suivi

Au total, 319 patients ont été randomisés dans l'étude, 160 dans le groupe duvélisib et 159 dans le groupe ofatumumab, constituant la population ITT. Parmi ceux-ci, 313 ont reçu le traitement à l'étude, 158 dans le groupe duvélisib et 155 dans le groupe ofatumumab, représentant la population traitée et de tolérance.

A la date de l'analyse (19 mai 2017), 124 patients du groupe duvélisib (78,5 %) et 155 patients du groupe ofatumumab (100 %) avaient arrêté le traitement à l'étude. Les raisons principales étaient :

- Progression de la maladie (22,2 % vs 20,0 %) ;
- Traitement terminé selon le protocole, soit 18 cycles pour le duvélisib et 7 cycles pour l'ofatumumab (0,6 % vs 66,5 %) ;
- Événements indésirables (34,8 % vs 3,9 %) ;
- Retrait du consentement (8 % vs 5 %) ;
- Décès (8 % vs 2 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient en majorité des hommes (60 %) d'âge médian 69 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes. Au total seuls 7 patients (2,2 %), 5 patients dans le groupe duvélisib et 2 patients dans le groupe ofatumumab, étaient atteints de lymphome lymphocytaire (LL). La maladie était de stade Binet B (61,9 %) ou C (37,3 %). Seul 1 patient du groupe duvélisib avait une maladie de stade Binet A. Au total 31,7 % présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53 et 30,7 % avaient progressé dans les 12 mois suivant un traitement par analogue de la purine. Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était de 2 (min-max : 1 – 10) avec 61,4 % des patients ayant reçu ≥ 2 traitements antérieurs et 32,9 % ayant reçu ≥ 3 traitements antérieurs. Respectivement 93,7 % et 79,6 % avaient précédemment été traités par un agent alkylant et du rituximab et 7 patients (2,2 %) avaient précédemment reçu de l'ofatumumab (dont 4 patients du groupe ofatumumab).

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DUO

Caractéristiques	Groupe duvélisib (N = 160)	Groupe ofatumumab (N = 159)	Total (N = 319)
Age - années			
Moyenne - ET	68,6 (9,88)	68,0 (10,08)	68,3 (9,97)
Médiane (min – max)	69 (39 - 90)	69 (39 - 89)	69 (39 - 90)
< 65 - n (%)	48 (30,0)	54 (34,0)	102 (32,0)
≥ 65 - n (%)	112 (70,0)	105 (66,0)	217 (68,0)
Sexe - n (%)			
Hommes	96 (60,0)	95 (59,7)	191 (59,9)
Femmes	64 (40,0)	64 (40,3)	128 (40,1)
Statut de performance ECOG – %			
0 ou 1	147 (93,0)	139 (89,7)	286 (91,4)
2	11 (7,0)	16 (10,3)	27 (8,6)
Statut IGVH			
Muté	29 (18,1)	25 (15,7)	34 (16,9)
Non muté	110 (68,8)	116 (73,0)	226 (70,8)
Indéterminé	21 (13,1)	18 (11,3)	39 (12,2)
Diagnostic - n (%)			
LLC	155 (96,9)	157 (98,7)	312 (97,8)
LL	5 (3,1)	2 (1,3)	7 (2,2)
Stade Rai - n (%)			
1	15 (14,4)	12 (13,5)	27 (14,0)
2	31 (29,8)	27 (30,3)	58 (30,1)
3	19 (18,3)	12 (13,5)	31 (16,1)
4	39 (37,5)	38 (42,7)	77 (39,9)
Classification de Binet - n (%)			

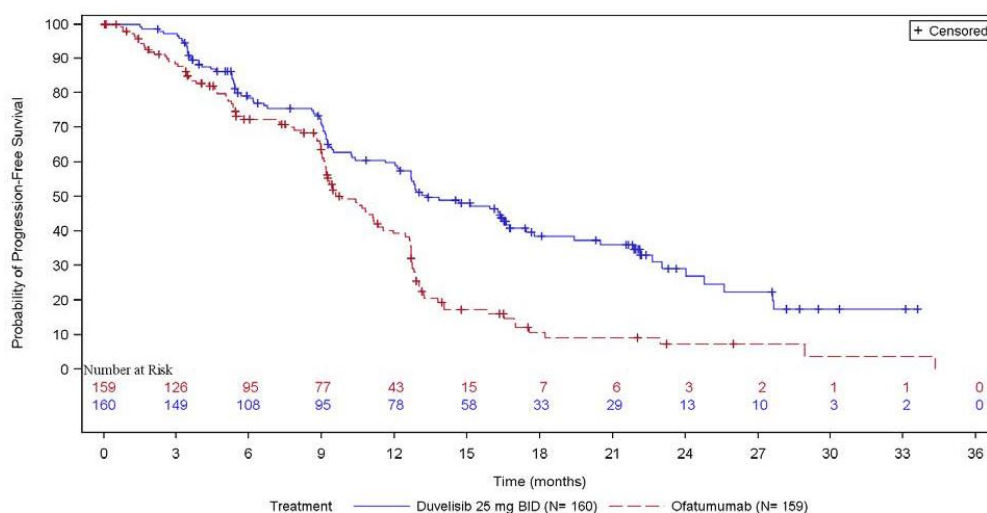
Stade A	1 (1,8)	0	1 (0,8)
Stade B	32 (57,1)	46 (65,7)	78 (61,9)
Stade C	23 (41,1)	24 (34,3)	47 (37,3)
Risque cytogénétique important (del 17p) - n (%)			
Oui	38 (23,8)	37 (23,3)	75 (23,5)
Délétion 17p et/ou mutation TP53			
Oui	49 (30,6)	52 (32,7)	101 (31,7)
Non	83 (51,9)	84 (52,8)	167 (52,4)
indéterminé	28 (17,5)	23 (14,5)	51 (16,0)
Progression < 12 mois après analogue de la purine – n (%)			
Oui	50 (31,3)	48 (30,2)	98 (30,7)
Cytopénie de Grade 4 à l'inclusion - n (%)			
Présence	17 (10,6)	18 (11,3)	35 (11,0)
Délai depuis la dernière rechute ou le diagnostic de maladie réfractaire - mois			
Moyenne - ET	5,81 (10,63)	5,62 (9,13)	5,7 (9,90)
Médiane (min-max)	2,55 (0,2-80,2)	2,4 (0,2 – 58,2)	2,4 (0,2-80,2)
Délai depuis le dernier traitement systémique - mois			
Moyenne - ET	28,03 (27,17)	23,86 (22,27)	25,94 (24,89)
Médiane (min-max)	21,7 (0,8-148,8)	17,6 (0,5-105,8)	19,5 (0,5-148,8)
Nombre de traitements systémiques antérieurs			
Moyenne (ET)	2,2 (1,51)	2,3 (1,53)	2,3 (1,52)
Médiane (min-max)	2,0 (1-10)	2,0 (1-8)	2,0 (1-10)
1 traitement antérieur – n (%)	64 (40,0)	58 (36,5)	122 (38,2)
≥ 2 traitements antérieurs – n (%)	95 (59,4)	101 (63,5)	196 (61,4)
≥ 3 traitements antérieurs – n (%)	50 (31,3)	55 (34,6)	105 (32,9)
Type de traitements systémiques antérieurs – n (%)			
Analogue de la purine	96 (60,0)	113 (71,1)	209 (65,5)
Agent alkylant	148 (92,5)	151 (95,0)	299 (93,7)
Rituximab	123 (76,9)	131 (82,4)	254 (79,6)
Ofatumumab	3(1,9)	4 (2,5)	7 (2,2)
Obinutuzumab	1 (0,6)	3 (1,9)	(4 (1,3)
Alemtuzumab	12 (7,5)	4 (2,5)	16 (5,0)

ET: écart-type ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

► Critère de jugement principal : SSP évaluée par un comité de revue indépendant (CRI)

A la date de l'analyse principale (19 mai 2017), avec un suivi médian de 22,4 mois dans chacun de deux groupes, 93 (58,1 %) patients du groupe duvélisib et 110 (69,2 %) patients du groupe ofatumumab avaient eu un événement, dont respectivement 19 (11,9 %) et 9 (5,7 %) un décès.

La survie sans progression (SSP) médiane était de 13,3 mois dans le groupe duvélisib et de 9,9 mois dans le groupe ofatumumab, soit une différence de 3,4 mois, statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % (HR = 0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,69] ; p<0,0001 ; degré de significativité préspecifié : 0,049).



Abbreviations: BID = twice a day; IRC = independent review committee; ITT = intent-to-treat.

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (SSP) (étude DUO ; analyse principal du 19 mai 2017 ; population ITT)

- Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité, notamment selon l'évaluation par l'investigateur (HR = 0,4 ; IC_{95%} [0,30 ; 0.54]) et le scénario défavorable d'imputation des non répondeurs (HR = 0,71 ; IC_{95%} [0,54 ; 0.92]), suggèrent toutes la supériorité du duvélsib sur l'ofatumumab.

- Analyses en sous-groupe

L'ensemble des analyses en sous-groupe suggère la supériorité du duvélsib par rapport à l'ofatumumab, notamment en fonction des critères de stratification. En l'absence de contrôle du risque alpha dû aux analyses multiples ces résultats sont exploratoires. Ils sont présentés en Annexe 2.

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

- Taux de réponse globale (TRG)

Dans le cadre de l'analyse hiérarchique prévue au protocole et considérant la significativité statistique sur le critère principal, le taux de réponse globale pouvait être testé.

A la date de l'analyse principale (19 mai 2017), avec un suivi médian de 22,4 mois, le taux de réponse globale (TRG) défini comme la meilleure réponse parmi réponse complète (RC), réponse complète avec guérison incomplète de moelle (RCi), réponse partielle (RP), réponse partielle avec lymphocytose (RPI), et évaluée par le CRI, a été de 73,8 % (IC_{95%} [66,9 ; 80,6]) dans le groupe duvélsib et de 45,3 % (IC_{95%} [37,5 ; 53,0]) dans le groupe ofatumumab. La différence de 28,5 % était statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % (OR = 3,50 ; IC_{95%} [2,16 ; 5,65] ; p<0,0001 ; degré de significativité prédéfini = 0,025).

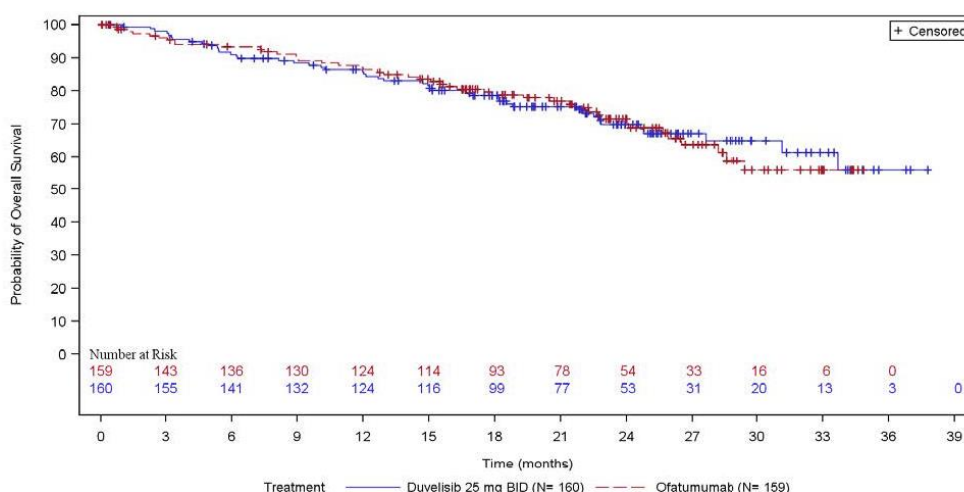
A noter que le pourcentage de patients avec une RC et RCi était de 0,6 % (1 patient) dans chacun des deux groupes.

- Survie globale (SG)

Dans le cadre de l'analyse hiérarchique prévue au protocole et considérant la significativité statistique sur le critère principal et sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, la survie globale pouvait être testée.

A la date de l'analyse principale (19 mai 2017), 28,8 % (n = 46) des patients du groupe duvélsib et 28,3 % (n = 45) des patients du groupe ofatumumab étaient décédés. La survie globale médiane n'était donc atteinte dans aucun des deux groupes.

A 12 mois la probabilité de survie était de 86 % dans chacun des deux groupes (HR = 0,99 ; IC_{95%} [0,65 ; 1,50]).



Abbreviations: BID = twice a day; ITT = intent-to-treat.

Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale (étude DUO ; analyse principale du 19 mai 2017 ; population ITT)

► Traitements ultérieurs

Au total, 8 patients du groupe duvélsib ont reçu de l'ofatumumab après l'arrêt du traitement dans l'étude d'extension IPI-145-12 et 89 patients du groupe ofatumumab ont reçu du duvélsib.

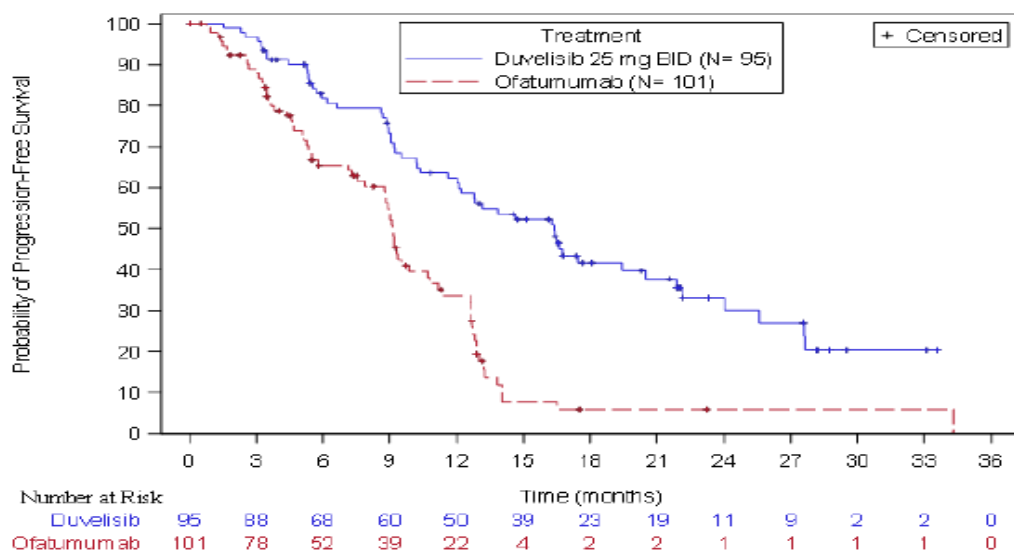
Les informations sur les traitements postérieurs à ceux de l'étude n'ont pas été collectées pour les autres patients.

► Analyses post-hoc

Des analyses post-hoc ont été demandées par l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM. Elles concernent les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs soit en 3^{ème} ligne et plus. Ces analyses non prévues au protocole sont exploratoires et présentées à titre informatif.

Au total, 95 patients (59,4 %) du groupe duvélsib et 101 patients (63,5 %) du groupe ofatumumab avaient reçu au moins 2 lignes de traitement antérieurs. Il s'agissait majoritairement d'hommes (62,1 % vs 55,4 %), d'âge médian de 70 (min-max : 40-90) et 68 ans (min-max : 44-89) respectivement. Au total 97 % et 98 % étaient atteints de LLC, avec un délai médian depuis le diagnostic de 9,0 ans dans le groupe duvélsib et de 7,7 ans dans le groupe ofatumumab. Au total 31,6 % (n = 30) et 29,7 % (n = 30) avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Concernant les antécédents de traitement, le nombre médian de traitements antérieurs était de 3 dans chacun des deux groupes (52,6 % et 54,5 % avaient reçu ≥ 3 traitements antérieurs), plus de 86 % avaient reçu du rituximab et 95,8 % dans le groupe duvélsib vs 87 % dans le groupe ofatumumab avaient reçu un agent alkylant.

La médiane de survie sans progression (SSP) était de 16,4 mois dans le groupe duvélsib et de 9,1 mois dans le groupe ofatumumab (HR = 0,40 ; IC_{95%} [0,27 ; 0,59]). A titre informatif, chez les patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieur, la SSP médiane était de 12,7 mois dans le groupe duvélsib et de 12,0 mois dans le groupe ofatumumab (HR = 0,8 ; IC_{95%} [0,50 ; 1,28]).



Source: f-14-02-01-rev-03_PRG (data on file)

Abbreviations: BID = twice daily; IRC = Independent Review Committee; PFS = progression-free survival.

Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la SSP (étude DUO ; analyse post hoc chez les patients en 3^{ème} ligne et plus)

Le taux de réponse globale (TRG) était de 77,9 % dans le groupe duvélsib et de 38,6 % dans le groupe ofatumumab (OR = 6,74 ; IC_{95%} [3,38 ; 13,43]). Aucun patient n'avait eu de RC ou RCi.

La survie globale médiane n'était pas atteinte. A 12 mois, 29,5 % des patients du groupe duvélsib et 33,7 % des patients du groupe ofatumumab étaient décédés (HR = 0,82 ; IC_{95%} [0,49 ; 1,37]).

7.1.2 Etude DYNAMO³⁵ : LNH en rechute et/ou réfractaire

7.1.2.1 Méthode

L'étude DYNAMO est une étude clinique de phase II, multicentrique, internationale, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du duvélisib chez des patients adultes atteints de LNH indolent (lymphome folliculaire, lymphome à petits lymphocytes, lymphome de la zone marginale), et dont la maladie était réfractaire au rituximab et à la chimiothérapie ou la radio-immunothérapie, défini par l'absence de réponse complète ou partielle ou la progression dans les 6 mois. Ne pouvaient être inclus les patients avec un antécédent de traitement par inhibiteur PI3K, par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ou de greffe allogénique, de même que les patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B, avec signes de transformation en lymphome plus agressif ou avec atteinte du système nerveux central.

Le 1^{er} patient a été inclus en juin 2013 et les données ont été extraites le 7 avril 2016. L'étude a été menée dans 56 centres dans 12 pays dont 7 centres en France ayant inclus 6 patients.

Les patients recevaient 25 mg de duvélisib 2 fois par jour pendant des cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (TRG), évalué par un comité de revue indépendant (CRI) et défini comme la meilleure réponse entre réponse complète et réponse partielle, selon les critères IWG révisés.

Le plan d'analyse statistique prévoyait de tester une hypothèse nulle d'un taux de réponse globale ≤ 30 %. Avec un taux de réponse globale estimé ≥ 45 %, 120 patients étaient nécessaires afin de rejeter l'hypothèse nulle avec une puissance de 90 % au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %. Les analyses ont été menées sur la population FAS (patients ayant reçu au moins une dose de traitement). Des analyses en sous-groupe ont été réalisées, notamment en fonction du type de LNH. Seuls les résultats inhérents aux patients atteints de LF sont présentés.

Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha n'a été mise en place concernant l'analyse intermédiaire, principale et actualisée ainsi que les analyses en sous-groupes etc.

7.1.2.2 Résultats

Au total, 129 patients ont été inclus et traités dans l'étude. A la date d'analyse du 7 avril 2016, 94 patients (72,9 %) avaient arrêté le traitement, et 35 patients (27,1 %) étaient toujours traités par duvélisib

Au total, 64,3 % (n = 83) étaient atteints de lymphome folliculaire, 21,7 % (n = 28) de lymphome à petits lymphocytes et 14 % (n = 18) de lymphome de la zone marginale. Les patients atteints de LF étaient majoritairement des hommes (67,5 %), d'âge moyen 62,0 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic était de 67 mois et les patients avaient reçu un nombre médian de traitements antérieurs de 3. Tous les patients avaient reçu du rituximab dont 24 % en monothérapie, et 65 % de la bendamustine. Les patients étaient majoritairement de statut ECOG 0 ou 1 (seuls 7,2 % avaient un ECOG de 2). Le niveau de risque FLIPI était élevé (>2) pour une majorité de patients (65,1 %). Seuls 13,3 % des patients avaient un Risque FLIPI faible (0-1).

A la date de l'analyse principale (7 avril 2016), avec un suivi médian de 11,1 mois, le taux de réponse globale (RC + RP) chez les patients atteints de FL était de 41 % (n = 34/83), dont aucune réponse complète. Lors de l'analyse actualisée du 18 mai 2018 (suivi médian de 32,1 mois), le TRG était de 42,2 % (n = 35/83) dont 1 réponse complète. A noter que chez les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs, le TRG était de 39,7 % (n = 29/73 ; IC_{95%} [29 ; 52]).

Concernant les critères de jugement secondaires d'efficacité, à la date de l'analyse actualisée (18 mai 2018) chez les patients atteints de LF (suivi médian de 32,1 mois) :

- La durée médiane de réponse était de 10 mois (IC_{95%} [4,5 ; 21,9]) ;

³⁵ Flinn et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol; 2019 ; 37: 912-922.

- La médiane de survie sans progression était de 8,3 mois (IC_{95%} [5,3 ; 11,6]) ;
- La médiane de survie globale était de 28,0 mois (IC_{95%} [20,8 ; NE]).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études DUO et DYNAMO à l'aide du questionnaire générique EQ-5D et de l'échelle d'évaluation de la fatigue FACIT-F. Considérant le caractère ouvert de l'étude DUO et non comparatif de l'étude DYNAMO ainsi que l'absence de contrôle du risque alpha dû aux analyses multiples, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne sont pas présentés.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude DUO

► Effectif et exposition

Pour rappel, la population de tolérance (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement) était constituée de 158 patients dans le groupe duvélisib et 155 patients dans le groupe ofatumumab.

A la date de l'analyse (19 mai 2017), la durée médiane d'exposition dans le groupe duvélisib était de 50,3 semaines (min-max : 0,9 ; 160) avec une médiane de 13 cycles et de 23,1 semaines (min-max : 0,1 ; 26,1) dans le groupe ofatumumab avec 61 % des patients ayant reçu la totalité des 12 perfusions.

► Evénements indésirables

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI était légèrement plus élevé dans le groupe duvélisib (98,7 % vs 92,9 %). Les événements indésirables les plus fréquents sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Parmi les EI les plus fréquents on note des diarrhées (50,6 % dans le groupe duvélisib vs 12,3 % dans le groupe ofatumumab) et des neutropénies (32,9 % vs 20,6 %). Tous ces EI étaient plus fréquents dans le groupe duvélisib par rapport au groupe ofatumumab. A noter que les réactions liées à la perfusion étaient plus fréquentes dans le groupe ofatumumab (19,4 % vs 1,3 %), ainsi que les paresthésies orales (6,5 % vs 0).

Tableau 4. EI les plus fréquents (≥ 20 % dans un des deux groupe) (étude DUO ; analyse du 19 mai 2017 ; population de tolérance)

Evénement	Groupe duvélisib N=158	Groupe ofatumumab N=155
Diarrhée	80 (50,6%)	19 (12,3%)
Fièvre	45 (28,5%)	16 (10,3%)
Nausées	37 (23,4%)	17 (11,0%)
Toux	33 (20,9%)	22 (14,2%)
Neutropénie	52 (32,9%)	32 (20,6%)
Anémie	36 (22,8%)	16 (10,3%)

Au total, 65,2 % des patients du groupe duvélisib et 47,1 % du groupe ofatumumab ont présenté au moins un EI sévère (grade ≥ 3 CTCAE).

Parmi les EI sévères les plus fréquents (> 5 %) on note des neutropénies (22,2 % dans le groupe duvélisib vs 17,4 % dans le groupe ofatumumab), des anémies (10,1 % vs 5,2 %) et des pneumonies (7,6 % vs 1,3 %).

► Événements indésirables graves (EIG)

Au total, 72,8 % des patients du groupe duvélsib et 32,3 % des patients du groupe ofatumumab ont présenté un événement indésirable grave (EIG). Les EIG les plus fréquents sont rapportés dans le tableau 5 ci-dessous. Aucun EI n'a concerné plus de 5 % des patients du groupe ofatumumab.

Tableau 5. EIG les plus fréquents (> 5 % des patients dans un des deux groupes) (étude DUO ; analyse du 19 mai 2017 ; population de tolérance)

Événement	Groupe duvélsib N=158	Groupe ofatumumab N=155
Pneumonie	23 (14,6%)	5 (3,2%)
Colite	19 (12,0%)	1 (0,6%)
Diarrhée	16 (10,1%)	1 (0,6%)
Neutropénie fébrile	10 (6,3%)	3 (1,9%)

► Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Au total, 36 % des patients du groupe duvélsib et 5,8 % des patients du groupe ofatumumab ont présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Dans le groupe duvélsib, les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient les colites (5,1 %) et les diarrhées (5,1 %). Aucun EI n'a entraîné l'arrêt de plus d'un patient dans le groupe ofatumumab.

► Décès

Au total, à la date d'analyse, 19 patients étaient décédés (12 %) suite à un événement indésirable dans le groupe duvélsib contre 7 (4,5 %) dans le groupe ofatumumab. Parmi ceux-ci, le décès a été considéré comme lié au traitement pour 4 patients (2,5 %) dans le groupe duvélsib et pour aucun patient du groupe ofatumumab.

Pour ces 4 patients on note 2 pneumonies à staphylocoque, 1 détérioration physique et 1 sepsis à l'origine du décès.

► EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier dans cette étude étaient les rashes de grade ≥ 3 et les perturbations hépatiques (ALAT/ASAT > 3 LSN ou bilirubine > 2 LSN)

Au total 10 patients du groupe duvélsib ont présenté un rash sévère dont 3 ont entraîné l'arrêt du traitement et 2 patients ont présenté une perturbation hépatique dont 1 patient dans le groupe duvélsib.

Les autres EI d'intérêt du duvélsib sont les infections, les diarrhées sévères, les colites et les pneumonies. Au total :

- 69,0 % des patients du groupe duvélsib ont eu au moins une infection, dont les plus fréquentes étaient les pneumonies (18,4 %), les infections respiratoires hautes (15,8 %) et les bronchites (13,3 %), avec pour 33,5 % des patients une infection considérée comme sévère, 7 % un arrêt du traitement et pour 10 patients un décès ;
- 50,6 % des patients du groupe duvélsib ont eu au moins une diarrhée dont 14,6 % étaient sévères et 5,1 % ont entraîné l'arrêt du traitement ;
- 13,3 % des patients du groupe duvélsib ont eu au moins une colite dont 12,0 % étaient sévères et 5,1 % ont entraîné l'arrêt du traitement ;
- 6,3 % des patients du groupe duvélsib ont eu un événement de pneumonie non infectieuse dont 2,5 % étaient sévères et 1,9 % ont entraîné l'arrêt du traitement. Aucun de ces événements n'a entraîné le décès.

7.3.1.2 Etude DYNAMO

La durée médiane d'exposition était de 6,7 mois. La majorité des patients a initié au moins 6 cycles de duvélsib (59,7 %) et 32,6 % des patients ont initié au moins 12 cycles de traitement.

Au total, 99,2 % (128/129) des patients ont présenté au moins un EI dans l'étude DYNAMO. Les EI les plus fréquents étaient les diarrhées (48,8 %), les nausées (29,5 %), les neutropénies (28,7 %),

la fatigue (27,9 %) et la toux (27,1 %), l'anémie (26,4 %) et la fièvre (24,8 %). Parmi les EI sévères les plus fréquents on note les neutropénies (24,8 %), l'anémie (14,7 %) et les diarrhées (14,7 %). Les EI ayant entraîné un arrêt de traitement ont concerné 40 patients (31,0 %). Les événements suivants ont été rapportés chez plus d'un patient : pneumopathie (3,1 %), pneumonie, colite et diarrhée (2,3 % chacun), éruption généralisée (1,6 %).

Au total, 17 décès ont été rapportés pendant ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement dont 9 attribués à une progression de la maladie, 3 considérés comme non liés au traitement (insuffisance respiratoire et arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, phlegmon scrotal), et 5 considérés comme liés au traitement (pancolite, infection virale, choc septique, toxicité cutanée sévère, nécrolyse toxique épidémique). Un autre décès (pneumonie) considéré comme lié au traitement a été rapporté 36 jours après l'arrêt du traitement.

7.3.1.3 Données groupées à long terme

Le laboratoire a également fait part des résultats d'une étude de tolérance intégrée (étude VS-0145-328) ayant porté sur les patients atteints d'hémopathies malignes inclus dans les études IPI-145-02 (étude de phase de recherche de dose chez les patients atteints d'hémopathie maligne avancée, n = 210), DYNAMO (n = 129), DUO (n = 158) et IPI-145-12 (traitement par duvélsib des patients en échec à l'ofatumumab au cours de l'étude DUO, n = 89). Les données à long terme de cette étude ont été demandées par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le cadre de la surveillance post-AMM pour collecter des données de tolérance à long terme. Aucun rapport d'étude n'a cependant été fourni dans le dossier fourni par l'industriel.

Les résultats groupés rapportés par l'industriel sont issus de l'analyse principale au 19 juillet 2017 et d'une analyse finale avec un cut-off en date du 19 juillet 2020. Au total, 443 patients atteints d'hémopathie maligne ont été traités par duvélsib dont 304 patients atteints de LLC/LL et 96 patients atteints de LF. A la date de l'analyse finale, la médiane d'exposition était de 40 semaines, avec 277 (62,5 %) patients traités par duvélsib pendant ≥ 6 mois, et 72 (16,3 %) pendant ≥ 24 mois. Au total, 437/443 patients (98,6 %) avaient arrêté le traitement, 300/304 (98,7%) dans le groupe LLC/LL et 96/96 (100 %) dans le groupe LF. Le principal motif d'arrêt de traitement sur la totalité de la population était un événement indésirable (n=165, 37,2 %), ou la progression de la maladie (n=157, 35,4 %).

Lors de l'analyse principale (19 juillet 2017), les EI rapportés plus fréquemment étaient les diarrhées (46,6 %), les neutropénies (29,6 %), la fièvre (26,0 %), les nausées (23,5 %), la toux (22,9 %) et l'anémie (20,1 %). Ces pourcentage étaient généralement comparables entre les patients atteints de LLC/LL et les patients atteints de LF. Au total, 85,7 % des patients ont rapporté au moins un EI de grade ≥ 3 dont les plus fréquents étaient les neutropénies (26,7 %). Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont concerné 35,3 % des patients, 38 % des patients atteints de LLC/LL et 29,2 % des patients atteints de LF. Les EI ayant entraîné le décès ont concerné 11,3 % des patients de l'étude (n = 50 ; 12,2 % concernant les patients atteints de LLC/LL et 11,5 % concernant les patients atteints de LF). Concernant les EI d'intérêt particulier, 50,2 % des patients ont présenté au moins un EI de diarrhées/colites (49,8 % chez les patients atteints de LLC/LL et 49,0 % chez les patients atteints de LF), 62,4 % ont présenté une infection (64,4 % et 55,2 %), 6,8 % une pneumonie non infectieuse (6,6 % et 5,5 %), 31,2 % une réaction cutanée (29,7 % et 31,3 %).

Les résultats inhérents à l'analyse finale en date du 19 juillet 2020 semblaient en ligne en termes de nature et de fréquence des EI avec celles observées lors de l'analyse principale. Aucun nouveau risque n'a été mis en évidence.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

La spécialité COPIKTRA (duvélsib) fait l'objet d'un PGR (version 1.0 du 26 mai 2021) dont les risques et informations manquantes sont listés ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Infection grave
	-	Diarrhée/colite grave
	-	Réaction cutanée grave
	-	Pneumonie

Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité
	- Toxicité embryofœtale
	- Interaction médicamenteuse avec substrats CYP3A
Informations manquantes	- Tolérance chez les patients avec atteinte hépatique sévère
	- Tolérance au long cours

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance issues du 5^{ème} rapport périodique d'évaluation du rapport bénéfice/risque (PBRER) concernant COPIKTRA (duvélisib) portent sur la période du 24 septembre 2020 au 23 mars 2021. Ces données sont issues des pays où COPIKTRA (duvélisib) est commercialisé (Etats Unis avec une AMM de septembre 2018, Emirats Arabes Unis et Russie).

L'exposition au cours de la commercialisation a été estimée à 95,2 patients-années. L'exposition cumulée depuis la première mise sur le marché de COPIKTRA (duvélisib) a été évaluée à 353 patients-années. Au cours de la période concernée, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 20 %) sont la diarrhée ou la colite, la neutropénie, l'éruption cutanée, la fatigue, la pyrexie, la toux, les nausées, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonie, les douleurs musculosquelettiques et l'anémie.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la pneumonie, la colite et la diarrhée. [...]

Description de certains effets indésirables

Infections

Les infections graves les plus fréquentes étaient la pneumonie, la septicémie et les infections des voies respiratoires inférieures. Le délai moyen d'apparition d'une infection (de quelque grade que ce soit) était de 3 mois (intervalle : 1 jour à 32 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 6 mois. Les infections doivent être traitées avant l'instauration du duvélisib. Il convient de conseiller aux patients de signaler tout signe ou symptôme d'infection nouveau ou s'aggravant. [...]

Diarrhée et colite

Le délai moyen d'apparition d'une diarrhée ou colite (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois (intervalle : 1 jour à 33 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 8 mois. La durée moyenne de l'effet indésirable était de 0,5 mois (intervalle : 1 jour à 29 mois ; 75 % des cas : 1 mois). Il convient de conseiller aux patients de signaler toute diarrhée nouvelle ou s'aggravant.

Pneumopathie non infectieuse

Le délai moyen d'apparition d'une pneumopathie (de quelque grade que ce soit) était de 4 mois (intervalle : 9 jour à 27 mois), avec 75 % des cas survenant dans les 9 mois. La durée moyenne de l'effet indésirable était de 1 mois, 75 % des cas ayant guéri dans un délai de 2 mois.

Le duvélisib doit être suspendu chez les patients qui présentent des signes et symptômes pulmonaires nouveaux ou en progression tels que toux, dyspnée, hypoxie, infiltrats interstitiels à l'examen radiologique, ou une baisse de plus de 5 % de la saturation en oxygène. Il convient d'évaluer l'étiologie. Si la pneumopathie est infectieuse, les patients peuvent reprendre le traitement par duvélisib à la dose précédente une fois l'infection, les signes et les symptômes pulmonaires disparus.

Réactions cutanées graves

Le délai moyen d'apparition d'une réaction cutanée (de quelque grade que ce soit) était de 3 mois (intervalle : 1 jour à 29 mois ; 75 % des cas : 6 mois), avec une durée moyenne de l'effet indésirable de 1 mois (intervalle : 1 jour à 37 mois ; 75 % des cas : 2 mois). Les réactions cutanées graves comprennent des éruptions cutanées, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, de la spécialité **COPIKTRA (duvélisib)** dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et du lymphome folliculaire (LF) réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (AMM du 19/05/2021).

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé les résultats de 2 études cliniques :

- l'étude comparative **DUO**, qui a évalué le duvélisib en monothérapie par rapport à l'ofatumumab en monothérapie chez des patients atteints de LLC ou de lymphome lymphocytaire (LL) réfractaire et/ou en rechute ;
- l'étude non comparative **DYNAMO**, qui a évalué le duvélisib chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH) indolent réfractaires au rituximab et à la chimiothérapie ou à la radio-immunothérapie.

► Efficacité

▪ Leucémie Lymphoïde chronique

L'étude DUO est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, randomisée, contrôlée versus ofatumumab, menée en ouvert et en groupes parallèles. Pour être inclus les patients devaient être adultes et atteints de LLC ou LL avec présence d'au moins 1 critère de l'IWCLL/IWG définissant le besoin d'un traitement (stade Binet $\geq$ B et/ou stade Rai $\geq$ 1). Les patients avec un antécédent de traitement par inhibiteur PI3K ou par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ne pouvaient être inclus.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir le duvélisib ou l'ofatumumab, tous deux en monothérapie. La randomisation était stratifiée selon l'existence d'une délétion 17p (oui/non), d'une progression dans les 12 mois suivant un traitement par analogue de la purine (oui/non) et d'une cytopénie de grade 4 à l'inclusion (oui/non). Le duvélisib a été administré par voie orale en continu jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 18 cycles à la dose de 25 mg 2 fois par jour conformément à son AMM alors que l'ofatumumab était administré en perfusion intraveineuse (IV) avec un maximum de 12 doses et 7 cycles correspondant à une durée de traitement de 6 mois.

A noter que l'ofatumumab était indiqué chez les patients adultes atteints de LLC réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab mais que son AMM a été abrogée en Europe en février 2019.

Au total, 319 patients ont été randomisés dans l'étude, 160 dans le groupe duvélisib et 159 dans le groupe ofatumumab, constituant la population ITT.

Les patients étaient en majorité des hommes (60 %) d'âge médian 69 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes. Au total seuls 7 patients (2,2 %), 5 patients dans le groupe duvélisib et 2 patients dans le groupe ofatumumab, étaient atteints de lymphome lymphocytaire (LL). La maladie était de stade Binet B (61,9 %) ou C (37,3 %). Seul 1 patient du groupe duvélisib avait une maladie de stade Binet A. Au total 31,7 % présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53 et 30,7 % avaient progressé dans les 12 mois suivant un traitement par analogue de la purine. Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs étaient de 2 (min-max : 1 – 10) avec 61,4 % des patients ayant reçu $\geq$ 2 traitements antérieurs et

32,9 % ayant reçu ≥ 3 traitements antérieurs. Respectivement 93,7 % et 79,6 % avaient précédemment été traités par un agent alkylant et du rituximab et 7 patients (2,2 %) avaient précédemment reçu de l'ofatumumab (dont 4 patients du groupe ofatumumab).

A la date de l'analyse (19/07/2017), avec un suivi médian de 22,4 mois dans chacun des deux groupes, la survie sans progression (SSP) médiane évaluée par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) était de **13,3 mois dans le groupe duvélsib et de 9,9 mois dans le groupe ofatumumab**, soit une **différence de 3,4 mois**, statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 % (**HR = 0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,69] ; p<0,0001**).

A noter que des analyses post-hoc exploratoires ont été demandées par l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM concernant les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs soit en 3^{ème} ligne de traitement et plus. Concernant le critère de jugement principal, la médiane de survie sans progression (SSP) était de 16,4 mois dans le groupe duvélsib et de 9,1 mois dans le groupe ofatumumab (HR = 0,40 ; IC_{95%} [0,27 ; 0,59]). A titre informatif, chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement antérieur, la SSP médiane était de 12,7 mois dans le groupe duvélsib et de 12,0 mois dans le groupe ofatumumab (HR = 0,8 ; IC_{95%} [0,50 ; 1,28]).

L'étude prévoyait également une analyse hiérarchique de 2 critères de jugement secondaires afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. Les résultats ont également démontré la supériorité du groupe duvélsib par rapport au groupe ofatumumab en termes de taux de réponse globale (73,8 % dans le groupe duvélsib vs 45,3 % dans le groupe ofatumumab ; Δ = 28,5 % ; OR = 3,50 ; IC_{95%} [2,16 ; 5,65] ; p<0,0001). En revanche, à la date de l'analyse principale étant donné que 28,8 % des patients du groupe duvélsib et 28,3 % des patients du groupe ofatumumab étaient décédés, la survie globale médiane n'était atteinte dans aucun des deux groupes.

D'autres critères de jugement secondaires, notamment de qualité de vie, ont également été testés dans cette étude. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests et considérant le caractère ouvert de l'étude ces résultats sont considérés comme exploratoires.

▪ **Lymphome folliculaire**

L'étude DYNAMO est une étude clinique de phase II, multicentrique, internationale, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du duvélsib chez des patients adultes atteints de LNH indolent (lymphome folliculaire, lymphome à petits lymphocytes, lymphome de la zone marginale), et dont la maladie était réfractaire au rituximab et à la chimiothérapie ou la radio-immunothérapie, défini par l'absence de réponse complète ou partielle ou la progression dans les 6 mois. Ne pouvaient être inclus les patients avec un antécédent de traitement par inhibiteur PI3K, par inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ou de greffe allogénique, de même que les patients atteints d'un lymphome folliculaire de grade 3B, avec signes de transformation en lymphome plus agressif ou avec atteinte du système nerveux central.

Les patients recevaient 25 mg de duvélsib 2 fois par jour pendant des cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable conformément à son AMM.

Au total, 129 patients ont été inclus et traités dans l'étude. Parmi ceux-ci, 64,3 % (n = 83) étaient atteints de lymphome folliculaire, 21,7 % (n = 28) de lymphome à petits lymphocytes et 14 % (n = 18) de lymphome de la zone marginale. Les patients atteints de LF étaient majoritairement des hommes (67,5 %), d'âge moyen 62,0 ans. Le délai moyen depuis le diagnostic était de 67 mois et les patients avaient reçu un nombre médian de traitements antérieurs de 3. Tous les patients avaient reçu du rituximab dont 24 % en monothérapie, et 65 % de la bendamustine. Les patients étaient majoritairement de statut ECOG 0 ou 1 (seuls 7,2 % avaient un ECOG de 2). Dans la population générale de l'étude, 66,7 % des patients avaient une LDH élevée, 40 % une maladie volumineuse et 84,5 % un LNH de stade III ou IV, reflétant un mauvais pronostic. De plus, le niveau de risque FLIPI était élevé (>2) pour une majorité de patients atteints de LF (65,1 %).

A la date de l'analyse principale (7 avril 2016), avec un suivi médian de 11,1 mois, **le taux de réponse globale (RC + RP) chez les patients atteints de FL était de 41 % (n = 34/83), dont aucune réponse complète.** Lors de l'analyse actualisée du 18 mai 2018 (suivi médian de 32,1 mois), le TRG était de 42,2 % (n = 35/83) dont 1 réponse complète. A noter que chez les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs, le TRG était de 39,7 % (n = 29/73 ; IC_{95%} [29 ; 52]). Ces résultats étaient inférieurs à l'hypothèse pré-spécifiée au protocole d'un TRG d'au moins 45 %.

► Tolérance

Les données de tolérance disponibles sont issues des résultats des études DUO et DYNAMO ainsi que des données à long terme de l'étude de tolérance intégrée VS-0145-328 ayant porté sur les patients atteints d'hémopathies malignes inclus dans 4 études évaluant le duvélsib dans différentes hémopathies malignes avancées, dont les études DUO et DYNAMO.

Parmi les EI les plus fréquents rapportés dans l'étude comparative DUO on note des diarrhées (50,6 % vs 12,3 %), des neutropénies (32,9 % vs 20,6 %), de la fièvre (28,5 % vs 10,3 %), de la toux (20,9 % vs 14,2 %) et des anémies (22,8 % vs 10,3 %). Tous ces EI étaient plus fréquents dans le groupe duvélsib par rapport au groupe ofatumumab. Les pourcentages de patients ayant eu au moins un EI sévère (65,2 % vs 47,1 %), un EIG (72,8 % vs 32,3 %) et un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (36 % vs 5,8 %) étaient également significativement plus fréquents dans le groupe duvélsib que dans le groupe ofatumumab. Concernant les décès, 19 patients sont décédés (12 %) suite à un événement indésirable dans le groupe duvélsib contre 7 (4,5 %) dans le groupe ofatumumab. Parmi ceux-ci, le décès a été considéré comme lié au traitement pour 4 patients (2,5 %) dans le groupe duvélsib et pour aucun patient du groupe ofatumumab.

A noter qu'un plus des diarrhées et colites, les infections graves, notamment les pneumonies ainsi que les réactions cutanées ont également été rapportés de façon fréquentes dans l'étude DUO et sont surveillés dans le cadre du PGR en tant que risque important identifié.

Les données de l'étude DYNAMO chez les patients atteints de LF sont en ligne avec le profil de tolérance observé dans l'étude DUO. Les données de l'étude de sécurité intégrée étaient également en ligne avec les résultats des études DUO et DYNAMO et n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Discussion

Au total, dans l'indication de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), l'étude DUO a démontré la supériorité du duvélsib par voie orale en monothérapie par rapport à l'ofatumumab en monothérapie pendant une durée de 6 mois en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) et de taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dont la quasi-totalité étaient des réponses partielles, chez 139 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire après au moins 1 ligne de traitement antérieur (soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement).

La portée de ces résultats est fortement limitée par le choix de l'ofatumumab qui était un comparateur cliniquement pertinent (CCP) de COPIKTRA (duvélsib) à la date de réalisation de l'étude DUO mais qui n'est plus considéré comme un CCP à la date du présent avis suite à l'abrogation de son AMM en Europe. Aucune autre donnée comparative (y compris indirecte) n'a été fournie par le laboratoire.

L'intérêt des résultats de cette étude est de plus limité compte tenu :

- du caractère ouvert de l'étude, bien que l'évaluation soit réalisée en aveugle et considérant les différents modes d'administration IV et PO ;
- de l'absence de données matures concernant la survie globale, critère considéré comme le plus cliniquement pertinent ;
- de l'absence de stratification concernant le statut IGVH qui constitue un important critère pronostique ;
- du caractère exploratoire des résultats chez les patients ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs (sous-groupe sans contrôle du risque alpha représentant 60 % de l'effectif total de l'étude) ;
- et de l'absence de données robustes sur la qualité de vie (résultats exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests et au caractère ouvert de l'étude).

Il est également à noter l'absence de données chez les patients précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton ou un inhibiteur BCL-2 (critères d'exclusion) ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique considérant leur place dans la stratégie thérapeutique.

S'agissant de l'indication dans le LF, les données sont très limitées puisqu'issues de l'étude DYNAMO, une étude de phase II non comparative menée chez 129 patients atteints de LNH (dont seuls 60 % étaient atteints de LF) à partir de la 2^{ème} ligne de traitement avec comme critère de jugement principal le taux de réponse globale. Les résultats montrent un TRG de 42,2 % chez les patients atteints de LF (dont la quasi-totalité de réponse partielles). Néanmoins ces résultats sont issues d'analyses en sous-groupes exploratoires, incluent 12 % de patients traités en 2^{ème} ligne (1 seul traitement antérieur) de façon non conforme à l'AMM et sont inférieurs aux hypothèses spécifiées au protocole.

Il est également à noter l'absence de données chez les patients précédemment traités par un inhibiteur de BTK et/ou un inhibiteur PI3K (critères d'exclusion)

Les données de tolérance sont préoccupantes avec, dans l'étude DUO, plus d'un tiers des patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI et deux tiers des patients ayant eu au moins un EI grave. Parmi les EI les plus préoccupants on note de très nombreux événements infectieux notamment des infections respiratoires hautes et des pneumonies dont certains étaient sévères et ont entraîné le décès. On note également de nombreux cas de diarrhées/colites, des cytopénies, des rash cutanés et des perturbations hépatiques. Tous ces événements étaient plus fréquents dans le groupe duvélsib par rapport au groupe ofatumumab, y compris en prenant en compte la durée d'exposition.

Compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de COPIKTRA (duvélsib) sur la morbi-mortalité des patients atteints de LLC et de LF. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, en l'état actuel des données, COPIKTRA (duvélsib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire et du lymphome folliculaire réfractaire, en 3^{ème} ligne de traitement plus.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LLC en rechute ou réfractaire ou patients avec syndrome de Richter		
IST-145-15	Phase I/II Duvélisib + vénétoclax Objectif : définir dose maximale tolérée (phase I), déterminer le pourcentage de réponse complète	Non rapporté
LLC en rechute ou réfractaire		
IST-DUV-004	Phase II Administration intermittente de duvélsib Objectif : efficacité mesurée par la survie sans progression	Non rapporté

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Lymphomes à cellules T récidivants/réfractaires		
IST-145-06	Etude de phase I Duvélisib en association à romidepsine ou bortezomib Objectif : définir la dose maximale tolérée	Non rapporté
Syndrome de Richter et lymphome folliculaire transformé		
IST-145-16	Phase I Duvélisib en association au nivolumab Objectif : définir la dose maximale tolérée	Non rapporté

Traitement de maintenance après transplantation de cellules souches autologues et lymphome à cellule T ou lymphome indolent à cellules B		
IST-DUV-009	Phase II Objectif : efficacité d'un traitement de maintenance d'un an par duvélsib	Non rapporté
Lymphome non hodgkinien indolent		
USDUV2020001	Phase Ib/II Duvélisib + acalabrutinib Objectif : tolérance, dose maximale tolérée	Non rapporté
COVID19		
IST-DUV-018	Etude pilote Duvélisib Objectif : efficacité sur les manifestations de la COVID 19	Non rapporté
IST-DUV-019	Etude de phase II comparative, randomisée versus placebo destinée à évaluer l'efficacité d'un traitement par duvélsib pendant 2 semaines sur l'inflammation des poumons de patients infectés par le SARS-COV2	Non rapporté

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Leucémie Lymphoïde chronique (LLC)

Selon les recommandations de l'ESMO 2021¹¹, du groupe français FILO 2020¹³, et celles de l'IWCLL 2018¹², les indications thérapeutiques sont définies en fonction de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie (selon les classifications existantes de Binet et Rai).

En pratique de routine, les patients ayant une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'ils ont des signes de progression de la maladie ou des symptômes liés à la maladie.

Chez les malades nécessitant un traitement, le choix de la 1^{ère} ligne de traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge, l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités et le statut cytogénétique (présence de la délétion (del)17p et/ou de la mutation de TP53, statut mutationnel IGVH) :

- En présence d'une mutation TP53 et/ou d'une délétion (del)17p :
 - o IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie, actuellement le traitement de référence,
 - o CALQENCE (acalabrutinib) en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab¹⁵
- En l'absence de mutation TP53 ou de délétion (del)17p :
 - o Chez les patients sans comorbidités significatives, la Commission de Transparence a estimé que la stratégie thérapeutique devait être adaptée selon le statut mutationnel IGVH du patient¹⁶
 - Chez les patients ayant un statut IGVH muté, le choix est discutable entre l'immunochimiothérapie par rituximab + fludarabine + cyclophosphamide (protocole FCR) et la thérapie ciblée avec l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab.
 - En cas de statut IGVH non-muté (actuellement reconnu comme facteur de mauvaise réponse à l'immunochimiothérapie), l'association IMBRUVICA (ibrutinib) + rituximab est le traitement de première intention.
 - A noter qu'en France, IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie ne dispose actuellement pas d'indication remboursée pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients éligibles au protocole FCR et ne présentant pas de mutation TP53 ou de délétion (del)17p.
 - o Chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités les rendant inéligibles au protocole standard FCR à « pleine dose » les options sont :
 - Les associations anticorps monoclonal anti-CD20 et chimiothérapie : GAZYVARO (obinutuzumab) + chlorambucil (protocole G-Clb), MABTHERA (rituximab) + bendamustine (BR)
 - Les thérapies ciblées : VENCLYXTO (vénétoclax) + GAZYVARO (obinutuzumab) (G-VEN)
 - IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie.

- L'acalabrutinib (CALQUENCE) en association au à l'obinutuzumab.

Chez les patients en rechute ou réfractaires, l'instauration d'une 2^{ème} ligne de traitement se fonde sur les mêmes critères que ceux utilisés en 1^{ère} ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres, tels que les comorbidités, l'existence d'une mutation 17p et/ou mutation TP53 (à rechercher de nouveau), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse. D'après les recommandations les traitements de 2^{ème} ligne et plus reposent préférentiellement sur ces options thérapeutiques :

- ibrutinib (IMBRUVICA) ;
- idelalisib (ZYDELIG) en association au rituximab ;
- vénétoclax seul ou en association au rituximab, uniquement en tant que traitement de recours dans la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (2^{ème} ligne et plus), et sans délétion 17p ou mutation TP53 chez des patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B (3^{ème} ligne et plus)¹⁷ ;
- acalabrutinib (CALQUENCE) en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53.

A noter que l'immunochimiothérapie (en l'absence de délétion 17p/mutation TP53) ainsi que l'alemtuzumab, sont des options thérapeutiques en 2^{ème} ligne ou plus. La place de l'alemtuzumab (disponible en ATU nominative) est cependant aujourd'hui marginale.

Après une longue durée de rémission (au-delà de 36 mois), certaines recommandations¹¹ précisent que le traitement utilisé en 1^{ère} ligne peut être repris

Place de COPIKTRA (duvélisib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du duvélisib en monothérapie par rapport à un comparateur considéré comme non pertinent à la date du présent avis, l'ofatumumab, dans l'étude de phase III DUO, avec de plus :
 - o un gain modeste en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; 13,3 mois vs 9,9 mois ; HR = 0,52 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,69]) et de taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; 73,8 % vs 45,3 % ; OR = 3,50, 1 seule réponse complète),
 - o l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère considéré comme le plus cliniquement pertinent à ce stade de la maladie,
 - o et en l'absence de conclusion possible sur les résultats de qualité de vie (critère exploratoire) ;
- De la transposabilité des résultats à la pratique non assurée compte tenu :
 - o de l'exclusion des patients préalablement traités par inhibiteur de tyrosine kinase ou inhibiteur bcl-2, considérés comme les standards de traitement à ce stade de la maladie,
 - o de l'inclusion de patients en 2^{ème} ligne de traitement alors que l'AMM n'a été validée qu'à partir de la 3^{ème} ligne (60 % des patients de l'étude, analyses en sous-groupe post-hoc exploratoires) ;
- Des données de tolérance préoccupantes, marquées principalement par des diarrhées/colites, des neutropénies et des événements infectieux, avec des proportions importantes d'événements indésirables considérés comme graves (72,8 % vs 32,3 %), ayant entraîné l'arrêt du traitement (36,0 % vs 5,8 %) et parfois le décès (12,0 % vs 4,5 %), par rapport au groupe ofatumumab ;

La Commission considère que **COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.2 Lymphome folliculaire (LF)

En 1^{ère} ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales²³ et internationales^{22,24}, les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab²⁵. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab²⁶.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de 2^{ème} ligne est proposé. Une nouvelle biopsie d'un échantillon tumoral éventuellement guidée par PET-scan est recommandée afin d'éliminer une transformation en lymphome B diffus à grande cellule. Le traitement de 2^{ème} ligne dépend du traitement de 1^{ère} ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{22,23,24} reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)^{27,28,29}
- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- et/ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce

Chez les patients non réfractaires au rituximab, dans les situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable, le lénalidomide (REVLIMID) peut être utilisé en association au rituximab³⁰.

A partir de la 3^{ème} ligne, un traitement par idelalisib (ZYDELIG) peut être proposé² ainsi que les traitements utilisés en 2^{ème} ligne.

Place de COPIKTRA (duvélisib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- des résultats de l'étude de phase II non comparative DYNAMO menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, dont 60 % atteints de lymphome folliculaire correspondant à l'AMM, avec un gain modeste en termes de taux de réponse globale (42,2 % dont 1 seule réponse complète), critère de jugement principal considéré comme non pertinent à ce stade de la maladie ;
- de l'absence de comparaison aux traitements actuellement disponibles alors que celle-ci était réalisable ;
- des données de tolérance préoccupantes, en ligne avec les données retrouvées dans l'indication LLC et avec les autres inhibiteurs de PI3K ;

la Commission considère que **COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LF réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Leucémie lymphoïde Chronique (LLC) en rechute/réfractaire

► 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.

► La spécialité COPIKTRA (duvélisib) est un médicament à visée curative.

► Compte tenu des seules données disponibles de comparaison du duvélisib à un comparateur non pertinent (ofatumumab) dans une étude en ouvert et avec un gain modeste en termes de survie sans progression et de taux de réponse globale, en regard d'un profil de tolérance marqué principalement par des diarrhées/colites, des neutropénies et des événements infectieux, avec des proportions importantes d'événements indésirables considérés comme graves, ayant entraîné l'arrêt du traitement et parfois le décès, le rapport efficacité/effets indésirables de COPIKTRA (duvélisib) est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à ce stade de la stratégie (cf. rubrique 05 du présent avis)

► COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (cf. rubrique 08 du présent avis)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
- de sa prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert identifié ;
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié en raison :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité de COPIKTRA (duvélisib) compte tenu de la démonstration, par rapport à un comparateur non pertinent à la date du présent avis en raison de son retrait d'AMM, d'un gain modeste en survie sans progression et taux de réponse globale, sans démonstration de supériorité en termes de survie globale
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, en raison du caractère exploratoire des analyses ;
- de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie, avec notamment l'absence de donnée sur un impact sur l'organisation des soins ;

COPIKTRA (duvélisib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COPIKTRA (duvélisib) est insuffisant, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.

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

9.1.2 Lymphome folliculaire (LF) réfractaire

- Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité COPIKTRA (duvélisib) est un médicament à visée curative.
- En l'absence de données comparatives et au regard des limites des données sur le taux de réponse globale, critère non pertinent, et du profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à ce stade de la stratégie (cf. rubrique 5 du présent avis)
- COPIKTRA (duvélisib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de LF réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs (cf. rubrique 08 du présent avis)

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
 - de sa prévalence ;
 - du besoin médical partiellement couvert identifié ;
 - de l'absence de réponse au besoin médical identifié en raison :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité de COPIKTRA (duvélisib) dans l'étude de phase II DYNAMO, menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien (dont seuls 60 % étaient atteints de lymphome folliculaire conformément à l'AMM) avec un gain jugé modeste en termes de taux de réponse globale (42,2 % dont 1 seule réponse complète) ;
 - de l'absence de données comparatives aux alternatives disponibles et alors que cette comparaison était réalisable ;
 - de l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins et/ou de vie, avec notamment l'absence de donnée sur un impact sur l'organisation des soins
- COPIKTRA (duvélisib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COPIKTRA (duvélisib) est insuffisant, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

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

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15 septembre 2021 Date d'examen : 17 novembre 2021 Date d'adoption : 1 ^{er} décembre 2021 Date d'audition du laboratoire : 19 janvier 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>COPIKTRA 15 mg, gélules</u> Boîte de 56 gélules (2 blisters de 28 gélules) (CIP : 34009 302 354 6 1) <u>COPIKTRA 25 mg, gélules</u> Boîte de 56 gélules (2 blisters de 28 gélules) (CIP : 34009 302 354 7 8)
Demandeur	Laboratoire SecuraBio
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/05/2021 Engagement de réaliser une étude de phase 3 dans le traitement du Lymphome Folliculaire (FDA) et de soumettre le protocole pour validation à l'EMA PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01EM04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

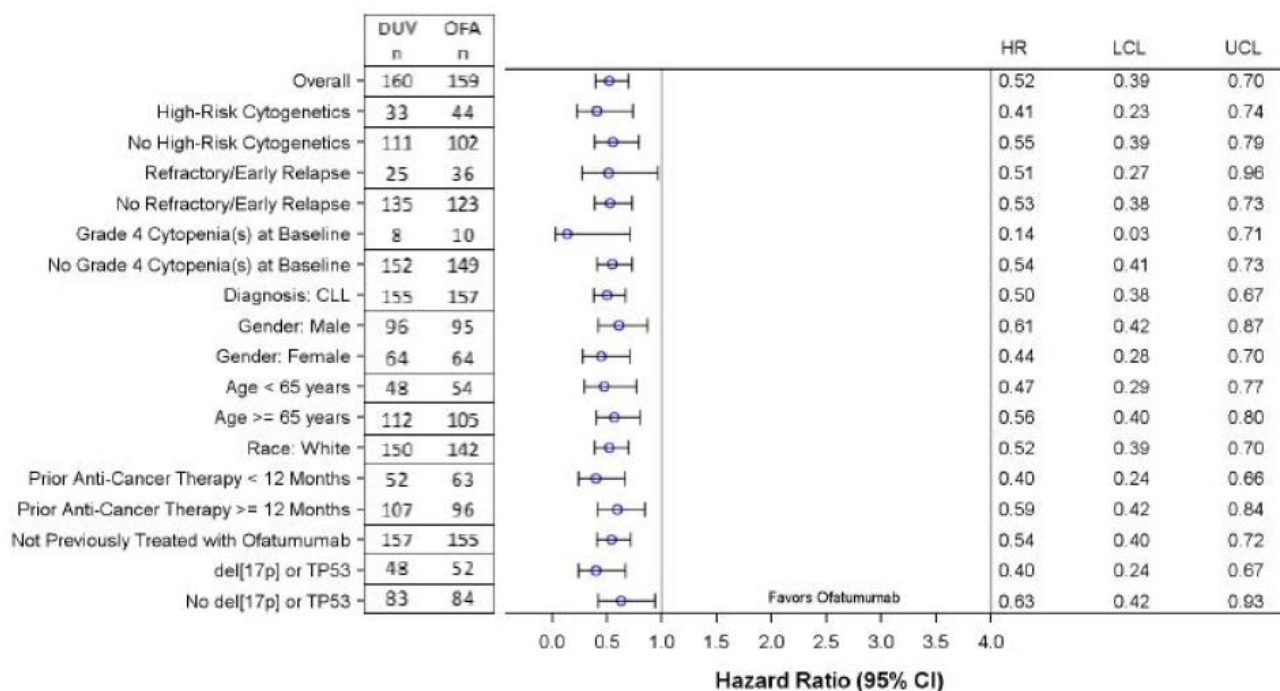
Annexe 1. Critères de réponse et de progression de l'IWCLL et l'IWGCritères de l'*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* modifiés pour la LLC

Paramètre	Réponse complète	Réponse partielle	Progression
Groupe A (charge tumorale)			
Lymphadénopathie (TDM)	Aucune > 1,5cm	Diminution ≥ 50%	Nouvelles lésions (> 1,5cm) ou augmentation ≥ 50% en diamètre
Hépatomégalie (TDM)	Aucune	Diminution ≥ 50% ou normale	Augmentation ≥ 50% ou apparition
Splénomégalie (TDM)	Aucune	Diminution ≥ 50% ou normale	Augmentation ≥ 50% ou apparition
Lymphocytes sanguins	<4000/μL	Diminution ≥ 50% par rapport à valeur initiale ou <4000/μL	Augmentation ≥ 50% par rapport à valeur initiale ou nadir (se baser sur le plus bas) et ≥ 5000/μL
Moelle osseuse	Normocellulaire <30% de lymphocytes Aucun nodule de lymphocytes B	Diminution ≥ 50% par rapport à valeur initiale ou nodules de lymphocytes B	
Groupe B (fonctionnement de la moelle osseuse)			
Plaquettes	> 100 000/μL	> 100 000/μL ou augmentation ≥ 50% par rapport à valeur initiale	Diminution ≥ 50% par rapport à valeur initiale
Hémoglobine	> 11g/dL	> 11g/dL ou augmentation ≥ 50% par rapport à valeur initiale	Diminution > 2g/dL
Neutrophiles	> 1500/μL	> 1500/μL ou augmentation ≥ 50% par rapport à valeur initiale	

Critères de l'*International Working Group (IWG)* modifiés pour le LL

Réponse	Ganglions	Rate/foie	Lymphocytes sanguins	Moelle osseuse
Réponse complète	Régression à taille normale	Taille normale, pas de nodules	<4000/μL	Disparition sur biopsies répétées d'un infiltrat présent initialement
Réponse partielle	Diminution ≥ 50% SPD d'un maximum de 6 cibles, pas d'augmentation de taille des autres ganglions	Diminution ≥ 50% SPD des nodules pas d'augmentation de taille de la rate ou du foie	Diminution ≥ 50% ou <4000/μL	Non significative
Maladie stable	Ni réponse ni progression			
Progression ou rechute	Nouvelles lésions (>1,5cm) ou augmentation ≥ 50% du SPD par rapport au nadir si plus d'1 ganglion ou ≥ 50% du plus long diamètre si ganglion > 1cm	Augmentation ≥ 50% du SPD par rapport au nadir de tout nodule antérieur, augmentation de la taille de la rate ou du foie ou apparition de nodules	Augmentation ≥ 50% du SPD par rapport à la valeur initiale ou au nadir et ≥ 5000/μL	

Annexe 2. Analyses en sous-groupes du la survie sans progression (critère de jugement principal) – Etude DUO ; population ITT ; analyse principale du 19 mai 2017



Abbreviations: DUV = duvelisib; OFA = ofatumumab; Refractory/Early Relapse = Refractory/Early Relapse to Purine Analog-Based Therapy; Prior Anticancer Therapy = Most Recent Prior Anticancer Therapy from Randomization; HR = Hazard Ratio; LCL = Lower Confidence Limit; UCL = Upper Confidence Limit.

Note: Due the small sample size, some of the Baseline characteristics (SLL, non-Whites, subjects previously treated with ofatumumab) are not presented.