

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZYDELIG (idelalisib), inhibiteur de kinase

Progrès thérapeutique modéré, en association au rituximab, dans la leucémie lymphoïde chronique en deuxième ligne et plus, et en première ligne en cas de délétion 17p ou mutation TP53.

Progrès thérapeutique mineur dans le lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

L'essentiel

- ▶ ZYDELIG a l'AMM dans 2 indications :
 - en association au rituximab dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53, chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.
 - en monothérapie dans le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.
- ▶ En traitement de la LLC, en 2^{ème} ligne et plus, ZYDELIG en association à MABTHERA (rituximab) a montré une amélioration de la survie sans progression, de la survie globale et de la qualité de vie par rapport au rituximab seul.
- ▶ En 1^{ère} ligne de traitement des patients ayant une délétion 17p (del17p) ou mutation TP53, les données d'efficacité sont très limitées.
- ▶ Dans le LF réfractaire, l'apport thérapeutique a été observé dans une étude non comparative fondée sur le taux de réponse globale. ZYDELIG en monothérapie est un traitement de recours chez les patients atteints de LF réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.

Stratégie thérapeutique

Dans la LLC

- La décision de traiter un patient atteint de LLC dépend de son état général (âge et comorbidités), du stade de la maladie et de la présence ou non de marqueurs de mauvais pronostic (temps de doublement des lymphocytes périphériques inférieur à 12 mois mutation TP53 ou del17p...). Les stades A (Binet) ou 0, I et II (Rai), les plus nombreux, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique. L'existence d'une mutation del17p confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines. Le traitement fait donc appel en 1^{ère} ligne de traitement à l'alemtuzumab (MABCAMPATH) disponible en ATU.
- Les traitements de référence de la LLC en 2^{ème} ligne de traitement sont les immuno-chimiothérapies (bendamustine-rituximab, fludarabine-cyclophosphamide-rituximab) ainsi que l'ofatumumab (ARZERRA). L'autogreffe de cellules souches est une option thérapeutique, notamment pour des sujets jeunes. IMBRUVICA (ibrutinib) en monothérapie a une indication superposable à celle de ZYDELIG, en association au rituximab.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de première ligne de la LLC en cas de délétion 17p ou de mutation TP53, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie.
Dans les autres formes de LLC, ZYDELIG en association au rituximab est un traitement de deuxième ligne et plus, au même titre que l'ibrutinib en monothérapie.

Dans le LF

- Les lymphomes folliculaires sont souvent d'évolution lente et compatibles avec une vie normale sans traitement pendant plusieurs mois ou années. Aucun traitement, y compris les intensifications avec autogreffe, ne permet d'espérer une guérison. Les critères amenant à un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire ou retentissement sur l'état général) et l'existence d'une masse tumorale importante. Lorsque la

maladie progresse après un traitement de première ligne, différentes options sont discutées (rituximab en monothérapie, immunothérapie-chimiothérapie voire une greffe allogénique chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré (éventuellement suivi d'une autogreffe)). Lors des rechutes ultérieures, les options qui peuvent être proposées sont :

- une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues des purines (seuls ou en association),
- la radiothérapie, qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

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

Données cliniques

■ Dans la LLC

Une étude randomisée en double aveugle a comparé idelalisib + rituximab à placebo + rituximab chez 220 patients ayant une LLC précédemment traitée. La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 5,5 mois dans le groupe traité par placebo + rituximab et non atteinte dans le groupe traité par idelalisib + rituximab après un suivi médian de 6,1 mois dans le bras idelalisib + rituximab et de 4 mois dans le bras placebo + rituximab HR= 0,18 (IC_{95%} [0,10 ; 0,32], p<0,001). Dans le sous-groupe des patients ayant une del17p où l'effectif était faible (n=95), la médiane de survie sans progression a été de 4 mois dans le groupe placebo + rituximab et n'a pas été atteinte dans le groupe idelalisib + rituximab (HR=0,16 (IC_{95%} [0,07 ; 0,37]).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes en raison du faible nombre d'événements (26 décès). L'analyse de la survie globale a montré une réduction du risque de décès de 72% chez les patients du groupe idelalisib + rituximab par rapport à ceux du groupe placebo + rituximab (HR=0,28, (IC_{95%} [0,11 ; 0,69], p=0,003).

Les arrêts de traitements suite à la survenue d'un événement indésirable ont été peu fréquents (<10%). Les événements les plus fréquemment rapportés dans l'ensemble des études cliniques ont été : neutropénie (25% à 27%), diarrhée (19,1%, dont certaines de grade > 3) et pneumopathies. A noter également des rash (dermatite exfoliatrice, rash, rash maculaire, rash maculopapulaire ou rash prurigineux).

Les données d'efficacité d'idelalisib + rituximab en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC en présence de la délétion 17p ou mutation *TP53* ont été observées dans un sous-groupe de 9 patients issus d'une étude de phase II non comparative. Parmi ces 9 patients (14,1% de l'effectif total), tous ont obtenu une réponse globale, 3 ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte.

■ Dans le LF

Une étude non comparative a évalué idelalisib en monothérapie chez 125 patients ayant un lymphome non hodgkinien indolent dont 72 ayant un LF. Le taux de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 56,8% [IC_{95%} [47,6 ; 65,6, p<0,001] après un suivi médian de 9,7 mois. Parmi les 72 patients ayant un LF, 39 ont présenté une réponse globale soit un taux de réponse globale de 54,2% (IC_{95%} [42 ; 66]), il s'agissait très majoritairement d'une réponse partielle (33/39). La médiane de survie sans progression a été de 11 mois (IC_{95%} [8,2; 13,6]) pour l'ensemble des patients et de 8,5 mois (IC_{95%} [5,7 ; 13,1]) dans le sous-groupe des patients atteints de LF.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZYDELIG est important.
- ZYDELIG en association au rituximab, au même titre qu'IMBRUVICA en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III), dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.
- ZYDELIG en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) chez les patients atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juillet 2015 (CT-13930) disponible sur www.has-sante.fr

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

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