

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**20 avril 2016**

*idelalisib*

**ZYDELIG 100 mg, comprimé pelliculé**

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

**ZYDELIG 150 mg, comprimé pelliculé**

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

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	L01XX47 (Autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	<b>Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 18 septembre 2014 (procédure centralisée) Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none"><li>• Le 26 mars 2015 : intégration des données cliniques issues de l'analyse finale de l'étude 312-0116.</li><li>• Le 23 mars 2016 :<ul style="list-style-type: none"><li>- restriction des indications chez les patients ayant une LLC avec délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i> : <b><u>idelalisib ne doit pas être instauré comme traitement de première intention et seules les poursuites de traitement sont autorisées ;</u></b></li><li>- ajout de la conduite à tenir en cas de neutropénie ;</li><li>- ajout de mises en garde et précautions d'emploi liées aux infections graves et aux neutropénies.</li></ul></li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : taux 100% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

## 02 CONTEXTE

En septembre 2014, ZYDELIG (idelalisib) a obtenu une AMM, en association au rituximab, chez les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une immuno-chimiothérapie n'est pas appropriée.

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

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

Les résultats intermédiaires de 3 essais cliniques en cours évaluant l'ajout d'idelalisib au traitement standard en première intention dans la LLC et au traitement du lymphome non-hodgkinien indolent (LNHi) / lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ont montré un surcroît de décès liés à des infections dans le groupe de traitement par idelalisib par rapport au groupe placebo.

Le pourcentage combiné de décès pour ces trois essais était de 7,4% dans le groupe idelalisib, versus 3,5% dans le groupe placebo. La surmortalité dans les groupes idelalisib était principalement liée à des infections et à des événements respiratoires, dont certains étaient probablement liés à des infections.

Ces essais cliniques, désormais arrêtés, n'ont pas évalué le médicament dans les associations actuellement autorisées, ni dans les populations de patients le recevant dans le cadre de l'AMM<sup>1</sup>.

Dans ce contexte, et conformément à la décision de la Commission européenne du 23 mars 2016, **l'AMM de ZYDELIG (idelalisib), en association au rituximab, a été modifiée et restreinte** dans le traitement de première intention des patients adultes atteints de LLC avec une délétion 17p ou une mutation *TP53* et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. **Désormais, seules les poursuites de traitement en cours, sans complications, sont autorisées** et l'ANSM précise que les médecins doivent considérer avec attention le rapport bénéfice/risque individuel avant de décider de la poursuite ou non du traitement. L'instauration d'un nouveau traitement par ZYDELIG (idelalisib) en association au rituximab en première intention n'est plus autorisée.

L'opportunité d'une réévaluation du médicament par la CT sera discutée dès que les données chiffrées de tolérance et les conclusions de l'EMA seront disponibles.

Dans cette attente, la CT rappelle que le SMR et l'ASMR de ZYDELIG, attribué le 17 juin 2015, en première ligne de traitement de la LLC avec une délétion 17p ou une mutation *TP53* n'est désormais applicable qu'aux seules poursuites de traitement et non en instauration. De plus, dans son avis du 17 juin 2015, la Commission avait estimé que la population cible de patients traités en première intention dans la LLC avec une délétion 17p ou une mutation *TP53* était comprise 60 et 200 patients par an. En l'absence d'instauration de traitement depuis le 23 mars 2016, seuls les patients prévalents actuellement traités constituent la population cible dans cette indication.

La Commission rappelle, qu'à ce jour, les autres indications de ZYDELIG restent inchangées et que :

- un traitement par idelalisib en association au rituximab peut être instauré ou maintenu chez les patients atteints de LLC qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieure.
- un traitement par idelalisib peut également être instauré ou maintenu en monothérapie chez des patients adultes atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

## 03 MODIFICATIONS DU RCP

---

Depuis l'avis du 17 juin 2015, le RCP de ZYDELIG a été modifié (cf Annexe 1) en date du 23 mars 2016 pour restreindre l'utilisation et intégrer des mesures temporaires de réduction du risque pour les patients :

- Rubrique 4.1 « indications » avec la restriction des indications chez les patients ayant une LLC avec délétion 17p ou une mutation *TP53* : **idelalisib ne doit pas être instauré comme traitement de première intention et seules les poursuites de traitement sont autorisées**
- Rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » : ajout de la conduite à tenir en cas de neutropénie
- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en garde et précautions d'emploi liées aux infections graves et aux neutropénies

---

<sup>1</sup> ANSM - Lettre aux professionnels de santé. Idelalisib (Zydelig®) : restrictions concernant son utilisation dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF) en rechute à la suite de nouveaux résultats d'essais cliniques- mars 2016

Le RCP a également été modifié le 26 mars 2015 pour intégrer des données cliniques issues de l'analyse finale de l'étude 312-0116.

## **04** CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission prend acte de ces modifications.**

**L'opportunité d'une réévaluation du médicament par la Commission sera discutée dès que les données chiffrées de tolérance et les conclusions de l'EMA seront disponibles.**

AMM initiale – 18 septembre 2014	AMM suite au rectificatif du 26 mars 2015 et du 23 mars 2016						
<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou</li> <li>• <del>comme traitement de première intention</del> chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i> et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.</li> </ul> <p>Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.</p>	<p><b>4. DONNÉES CLINIQUES</b></p> <p><b>4.1 Indications thérapeutiques</b></p> <p>Zydelig est indiqué en association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ayant reçu au moins un traitement antérieur (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>), ou</li> <li>• <a href="#">dans la poursuite du traitement en cours</a> chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation <i>TP53</i> pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée <a href="#">et chez lesquels un traitement de première intention par Zydelig a déjà été instauré (voir rubrique 4.4)</a>.</li> </ul> <p>Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures (<a href="#">voir rubrique 4.4</a>).</p>						
<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Rash</u></p> <p>Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas de <del>rash</del> de grade 3 ou 4. Une fois le <del>rash</del> revenu à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si le <del>rash</del> ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).</p> <p>[...]</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Éruption</u></p> <p>Le traitement par Zydelig doit être suspendu en cas d'<u>éruption</u> de grade 3 ou 4. Une fois l'<u>éruption</u> revenue à un niveau de grade 1 ou inférieur, le traitement peut être repris à la dose de 100 mg deux fois par jour. Si l'<u>éruption</u> ne se reproduit pas, la dose peut être à nouveau augmentée à 150 mg deux fois par jour à la discrétion du médecin traitant (voir rubrique 4.8).</p> <p><u>Neutropénie</u></p> <p><a href="#">Le traitement par Zydelig doit être suspendu chez les patients dont le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) est inférieur à 500/mm<sup>3</sup>. Le nombre absolu de PNN doit être surveillé au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm<sup>3</sup>; le traitement pourra alors être repris à une dose de 100 mg deux fois par jour (voir rubrique 4.4).</a></p> <table border="1" data-bbox="1137 1177 2056 1423"> <thead> <tr> <th data-bbox="1137 1177 1451 1273">Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm<sup>3</sup></th> <th data-bbox="1451 1177 1765 1273">Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm<sup>3</sup></th> <th data-bbox="1765 1177 2056 1273">Nombre absolu de PNN &lt; 500/mm<sup>3</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1137 1273 1451 1423">Poursuivre le traitement par Zydelig.</td> <td data-bbox="1451 1273 1765 1423">Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au</td> <td data-bbox="1765 1273 2056 1423">Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm <sup>3</sup>	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm <sup>3</sup>	Nombre absolu de PNN < 500/mm <sup>3</sup>	Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par
Nombre absolu de PNN entre 1 000 et 1 500/mm <sup>3</sup>	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1 000/mm <sup>3</sup>	Nombre absolu de PNN < 500/mm <sup>3</sup>					
Poursuivre le traitement par Zydelig.	Poursuivre le traitement par Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au	Arrêter la prise de Zydelig. Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par					

AMM initiale – 18 septembre 2014	AMM suite au rectificatif du 26 mars 2015 et du 23 mars 2016	
		<p><u>moins une fois par semaine.</u></p> <p><u>semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>, puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour.</u></p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Infections graves</u>  <u>Le traitement par Zydelig ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.</u>  <u>Des infections graves et fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPJ) et des infections à cytomégalovirus (CMV), ont été rapportées avec l'idelalisib. Par conséquent, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ, et ce tout au long du traitement par idelalisib.</u>  <u>Les signes et symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire.</u>  <u>Une surveillance clinique et un dépistage biologique d'une infection à CMV doivent être réalisés régulièrement. Le traitement par Zydelig doit être arrêté chez les patients présentant une infection ou dont la virémie à CMV est positive.</u>  <u>Neutropénie</u>  <u>Des neutropénies de grade 3 ou 4 liées au traitement, dont des neutropénies fébriles, ont été rapportées chez des patients traités par idelalisib. La numération globulaire doit être surveillée chez tous les patients au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement par idelalisib, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de PNN est inférieur à <math>1\ 000/\text{mm}^3</math> (voir rubrique 4.2).</u></p>	

AMM initiale – 18 septembre 2014			AMM suite au rectificatif du 26 mars 2015 et du 23 mars 2016		
<b>4.8 Effets indésirables</b>			<b>4.8 Effets indésirables</b>		
<b>Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib</b>			<b>Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib</b>		
Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Effet indésirable	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
<i>Infections et infestations</i>			<i>Infections et infestations</i>		
Infections	Très fréquent	Très fréquent	Infections	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Pneumopathie	Fréquent	Fréquent	Pneumopathie	Fréquent	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>			<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent	Diarrhée/colite	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>			<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent	Transaminases élevées	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Rash*	Très fréquent	Fréquent	<b>Éruption*</b>	Très fréquent	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Fièvre	Très fréquent	Fréquent	Fièvre	Très fréquent	Fréquent
<i>Investigations</i>			<i>Investigations</i>		
Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent	Triglycérides élevés	Très fréquent	Fréquent
* Inclut les termes préférentiels suivants : dermatite exfoliatrice, éruption d'origine médicamenteuse, rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculaire, rash maculopapulaire, rash papulaire, rash prurigineux, rash morbilliforme et rash exfoliatif.			* Inclut les termes préférentiels suivants : <b>érythrodermie</b> , éruption d'origine médicamenteuse, <b>éruption</b> , <b>éruption</b> érythémateuse, <b>éruption</b> généralisée, <b>éruption</b> maculeuse, <b>éruption</b> maculopapuleuse, <b>éruption</b> papuleuse, <b>éruption</b> prurigineuse et <b>éruption desquamative</b>		
			Description de certains effets indésirables particuliers		
			<b>Éruption</b>		
			Les cas <b>d'éruption</b> ont été généralement d'intensité légère à modérée et ont entraîné l'interruption du traitement chez environ 2 % des patients. Au cours de l'étude 312-0116, des cas d' <b>éruption</b> (décrits sous les termes d' <b>érythrodermie</b> , <b>éruption d'origine médicamenteuse</b> , <b>éruption</b> , <b>éruption</b> érythémateuse, <b>éruption</b> généralisée, <b>éruption</b> maculeuse, <b>éruption</b> maculopapuleuse, <b>éruption</b> papuleuse et <b>éruption</b> prurigineuse) se sont produits chez <b>24,5 %</b> des sujets ayant reçu l'idelalisib + le rituximab et chez <b>6,5 %</b> de ceux ayant reçu le placebo + le rituximab. Parmi ces sujets, l' <b>éruption</b> a été de grade 3 chez <b>3,6 %</b> de ceux ayant reçu l'idelalisib + le rituximab et chez <b>0,9 % de ceux</b> ayant reçu le placebo + le rituximab ; aucun		

AMM initiale – 18 septembre 2014			AMM suite au rectificatif du 26 mars 2015 et du 23 mars 2016		
			sujet n'a présenté un événement indésirable de grade 4. <b>L'éruption</b> s'est généralement résorbée avec un traitement (p. ex., stéroïdes topiques et/ou oraux, diphenhydramine) et après l'arrêt du traitement à l'étude dans les cas sévères (voir rubrique 5.3, Phototoxicité).		
<b>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>			<b>PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</b>		
<b>Tableau 3 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0116</b>			<b>Tableau 3 : Résultats d'efficacité issus de l'étude 312-0116</b>		
	<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Placebo + R N = 110</b>		<b>Idelalisib + R N = 110</b>	<b>Placebo + R N = 110</b>
<b>PFS</b> Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (10,7 ; NA)	5,5 (3,8 ; 7,1)	<b>PFS</b> Médiane (mois) (IC à 95 %)	<b>19,4 (12,3 ; NA)</b>	<b>6,5 (4,0 ; 7,3)</b>
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,18 (0,10 ; 0,32)		Hazard ratio (IC à 95 %)	0,1 <b>5</b> (0,0 <b>9</b> ; 0,2 <b>5</b> )	
Valeur de p	< 0,0001		Valeur de p	< 0,0001	
<b>ORR*</b> n (%) (IC à 95 %)	82 (74,5 %) (65,4 ; 82,4)	16 (14,5 %) (8,5 ; 22,5)	<b>ORR*</b> n (%) (IC à 95 %)	<b>92 (83,6 %) (75,4 ; 90,0)</b>	<b>17 (15,5 %) (9,3 ; 23,6)</b>
Odds ratio (IC à 95 %)	17,28 (8,66 ; 34,46)		Odds ratio (IC à 95 %)	<b>27,76 (13,40 ; 57,49)</b>	
Valeur de p	< 0,0001		Valeur de p	< 0,0001	
<b>LNR**</b> n/N (%) (IC à 95 %)	94/102 (92,2 %) (85,1 ; 96,6)	6/101 (5,9 %) (2,2 ; 12,5)	<b>LNR**</b> n/N (%) (IC à 95 %)	<b>102/106 (96,2 %) (90,6 ; 99,0)</b>	<b>7/104 (6,7 %) (2,7 ; 13,4)</b>
Odds ratio (IC à 95 %)	165,5 (52,17 ; 524,98)		Odds ratio (IC à 95 %)	<b>225,83 (65,56 ; 777,94)</b>	
Valeur de p	< 0,0001		Valeur de p	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b> Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	NA (12,8 ; NA)	<b>OS<sup>^</sup></b> Médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	<b>20,8 (14,8 ; NA)</b>
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,28 (0,11 ; 0,69)		Hazard ratio (IC à 95 %)	0,3 <b>4</b> (0,1 <b>9</b> ; 0,6 <b>0</b> )	
Valeur de p	0,003		Valeur de p	0,00 <b>01</b>	
<b>Tableau 4 : Récapitulatif de la PFS et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0116</b>			<b>Tableau 4 : Récapitulatif de la PFS et des taux de réponse dans les sous-groupes prédéfinis de l'étude 312-0116</b>		
	<b>Idelalisib + R N = 46</b>	<b>Placebo + R N = 49</b>		<b>Idelalisib + R N = 46</b>	<b>Placebo + R N = 49</b>
<b>Délétion 17p/mutation TP53</b>			<b>Délétion 17p/mutation TP53</b>		
PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (8,3 ; NA)	4,0 (3,5 ; 5,7)	PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA ( <b>12,3</b> ; NA)	4,0 (3, <b>7</b> ; 5,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,16 (0,07 ; 0,37)		Hazard ratio (IC à 95 %)	0,1 <b>3</b> (0,07 ; 0,2 <b>7</b> )	
ORR (IC à 95 %)	78,3 % (63,6 ; 89,1)	12,2 % (4,6 ; 24,8)	ORR (IC à 95 %)	<b>84,8 % (71,1 ; 90,0)</b>	12,2 % (4,6 ; 24,8)
<b>IGHV exempté de mutation</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>			

AMM initiale – 18 septembre 2014				AMM suite au rectificatif du 26 mars 2015 et du 23 mars 2016			
	PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (NA ; NA)	5,5 (3,8 ; 6,9)			<b>93,7</b>	
	Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,07 ; 0,27)			<b>IGHV exempte de mutation</b>	<b>N = 91</b>	<b>N = 93</b>
	ORR (IC à 95 %)	73,6 % (63,3 ; 82,3)	15,1 % (8,5 ; 24,0)		PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	<b>19,4 (13,9 ; NA)</b>	5,6 ( <b>4,0</b> ; <b>7,2</b> )
<b>Âge ≥ 65 ans</b>		<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>		Hazard ratio (IC à 95 %)	0,14 (0,0 <b>8</b> ; 0,2 <b>3</b> )	
	PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	NA (12,1 ; NA)	5,5 (3,7 ; 7,1)		ORR (IC à 95 %)	<b>82,4 % (73,0 ; 89,6)</b>	15,1 % (8,5 ; 24,0)
	Hazard ratio (IC à 95 %)	0,15 (0,07 ; 0,29)			<b>Âge ≥ 65 ans</b>	<b>N = 89</b>	<b>N = 83</b>
	ORR (IC à 95 %)	74,2 % (63,8 ; 82,9)	15,7 % (8,6 ; 25,3)		PFS médiane (mois) (IC à 95 %)	<b>19,4 (12,3 ; NA)</b>	5,7 ( <b>4,0</b> ; <b>7,3</b> )
[...]					Hazard ratio (IC à 95 %)	0,1 <b>4</b> (0,0 <b>8</b> ; 0,2 <b>5</b> )	
					ORR (IC à 95 %)	<b>84,3 % (75,0 ; 91,1)</b>	<b>16,9 % (9,5 ; 26,7)</b>
					[...]		

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans l'étude 312-0116 (population en intention de traiter)**

## Note de lecture :

- **En rouge** : rectificatif en date du 26 mars 2015 pour l'intégration des données cliniques issues de l'analyse finale de l'étude 116 ;
- **En vert** : rectificatif en date du 23 mars 2016 venant restreindre l'utilisation de ZYDELIG et intégrer des mesures temporaires de réduction du risque pour les patients (conduite à tenir en cas de neutropénie et mises en garde / précautions d'emploi liées aux infections graves et aux neutropénies).