

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 19 avril 2017

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 3 mai 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 7 juin 2017.*

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	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission Modifications des conditions d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	ZYDELIG, en association au rituximab, « dans le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ».

SMR	Important
ASMR	Compte-tenu de l'absence de donnée d'efficacité chez des patients inéligibles à l'ibrutinib et au regard des alertes de tolérance notamment sur le risque de neutropénies et d'infections sévères, la Commission considère que ZYDELIG, en association au rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC non précédemment traitée, en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.
ISP	ZYDELIG, en association au rituximab, n'est pas susceptible d'avoir impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYDELIG, en association au rituximab, doit être réservé aux rares patients ayant une LLC non précédemment traitée (1ere ligne) avec délétion 17p ou mutation TP53 et qui ne peuvent pas recevoir l'ibrutinib c'est à dire ceux ayant un risque hémorragique (en particulier troubles du rythme cardiaque de type fibrillation auriculaire, thrombopénie profonde, co-traitements par anticoagulants, ...), d'après l'avis d'experts et selon le NCCN 2017.

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

En septembre 2014, ZYDELIG (idelalisib) a obtenu une AMM, en association au rituximab, dans deux situations cliniques « 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 chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ».

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

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

En mars 2016, suite à une augmentation du nombre de décès et de l'incidence d'événements indésirables graves (infections) par rapport au groupe placebo chez des patients traités par idelalisib, en association à d'autres molécules, dans trois études cliniques de phase III (dans des populations de patients et des associations hors AMM), l'EMA a débuté une procédure de réévaluation de l'AMM au titre de l'article 20 du Règlement CE n° 726/2004.

Ces trois études sont désormais arrêtées (GS-US-312-0123, GS-US-313-0124, GS-US-313-0125¹). L'une d'entre elles (GS-US-312-0123) ayant étudié l'association idelalisib + rituximab + bendamustine en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC (hors AMM), des mesures temporaires ont été mises en place dans l'indication de l'AMM « première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ».

Un RCP temporaire a limité les indications aux seules poursuites de traitement de la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 le temps de la réévaluation. Dans son avis du 20 avril 2016, la CT a pris acte de ces modifications temporaires et a considéré que :

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

La réévaluation de l'AMM de ZYDELIG (idelalisib) est désormais terminée, et l'EMA a considéré que l'ajout de la bendamustine à l'association idelalisib + rituximab dans l'essai GS-US-312-0123 (LLC en 1^{ère} ligne) a contribué à l'augmentation de la toxicité observée dans cette étude et à ses conclusions défavorables. L'EMA a conclu que le rapport bénéfice/risques de ZYDELIG, en association au rituximab, restait positif en traitement de première intention de la LLC del17p/TP53, à condition que ZYDELIG soit utilisé, en association à rituximab, chez les patients « qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ».

Dans son avis du 30 novembre 2016, prenant acte des modifications définitives du libellé de l'AMM, la CT a souhaité évaluer ce nouveau libellé en termes de SMR, ASMR, stratégie thérapeutique et population cible.

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

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

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

Pour éviter toute ambiguïté, la Commission rappelle que le terme de « première intention » de l'AMM se réfère à des patients ayant une LLC non précédemment traitée. Seule cette indication est réévaluée dans le présent document.

Depuis l'évaluation initiale de 2015, de nouvelles AMM ont été octroyées dans la LLC en 1^{ère} ligne :

- extension d'indication de l'ibrutinib « pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités » qui a obtenu un SMR important/ASMR V (avis du 08/02/2017)
- arrivée de vénétoclax, en monothérapie, notamment pour le traitement « de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ». Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

01.1 Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	17 juin 2015 (inscription)
Indication concernée	Zydelig est indiqué en association au rituximab dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) : <ul style="list-style-type: none"> o ayant reçu au moins un traitement antérieur o 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. Zydelig est indiqué en monothérapie dans le traitement des adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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 en échec à 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 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	20 avril 2016 (Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP – indication provisoire dans l'attente des conclusions de la procédure Article 20 du règlement CE n° 726/2004)
Indication concernée	Zydelig est indiqué en association au rituximab <u>dans la poursuite du traitement en cours</u> chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 pour lesquels une chimio immunothérapie n'est pas appropriée et chez lesquels un traitement de première intention par Zydelig a déjà été <u>instauré</u>
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	30 novembre 2016 (Modifications du RCP dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risques conformément à l'article 20 du règlement CE. Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale)
--	---

Indication concernée	Zydelig est indiqué en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) comme traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.
SMR (libellé)	Important (en attente réévaluation) La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité ZYDELIG en association à l'ofatumumab [...].
ASMR (libellé)	En attente de la réévaluation

01.2 Informations sur le médicament au niveau international

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	28/10/2015	Idelalisib, in combination with rituximab, is recommended: •for untreated chronic lymphocytic leukaemia in adults with a 17p deletion or TP53 mutation or •for chronic lymphocytic leukaemia in adults when the disease has been treated but has relapsed within 24 months.
Allemagne	18/10/2014	Dans le périmètre de l'AMM
Pays-Bas	18/10/2014	
Belgique	01/12/2015	
Espagne	01/12/2015	
Italie	01/09/2015	
Luxembourg	18/10/2014	
Ecosse	09/03/2015 11/05/2015	In combination with rituximab for the treatment of adult patients with relapsed CLL who are unsuitable for chemotherapy and treatment naïve patients with 17p deletion or TP53 mutation who are unsuitable for chemo-immunotherapy. Monotherapy for the treatment of adult patients with follicular lymphoma (FL) that is refractory to two prior lines of treatment.

Il est précisé que ZYDELIG, en association au rituximab, n'a pas l'AMM dans le traitement de la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée ni au Canada, ni aux Etats-Unis.

02 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

02.1 Médicaments

En cas d'inéligibilité à un traitement par ibrutinib, les alternatives dans la LLC non précédemment traitée avec délétion 17p ou mutation TP53 sont :

- vénétoclax (VENCLYXTO) qui vient d'obtenir une AMM (décembre 2016) dans la LLC « en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ». L'évaluation de ce médicament est en cours à la HAS.

- et idelalisib + rituximab^{2,3} (cf. libellé de l'AMM)

D'autres options sont citées dans les recommandations : alemtuzumab² (disponible en ATU) et rituximab + haute dose de méthylprednisone⁴ mais sont peu utilisées d'après l'avis d'expert français.

02.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposée aux patients éligibles en cas de LLC avec délétion 17p ou mutation TP53.

► Conclusion

A ce jour, ZYDELIG, en association au rituximab, ne dispose pas de comparateur cliniquement pertinent en 1^{ere} ligne de traitement de la LLC avec délétion 17p et/ou mutation TP53 en cas d'inéligibilité à ibrutinib.

03 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les données cliniques d'efficacité de l'idelalisib (ZYDELIG), administré en association avec le rituximab, dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) présentant une délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée reposent sur les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude 101-08), déjà analysés par la Commission dans son avis du 17/06/2015.

Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire a déposé les données d'une phase d'extension (étude 101-99) ayant inclus les patients issus de 4 études cliniques dont ceux de l'étude 101-08.

Il est précisé que la décision des autorités règlementaires d'autoriser et de maintenir l'AMM de ZYDELIG dans la LLC non précédemment traitée chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 repose également sur l'extrapolation des données observées avec l'association idelalisib + rituximab lorsqu'elle est utilisée dans des lignes plus avancées et notamment en 2^{eme} ligne.

² Aurrant T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2013 ; 19 (supp) : 4-9.

³ Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): 78–84, 2015

⁴ NCCN Clinical practice Guidelines in oncology. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. 8 décembre 2016

03.1 Efficacité

Rappel des données issues de l'étude 101-08 (avis du 17/06/2015)

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, réalisée chez 64 patients âgés (≥ 65 ans) ayant une LLC ou un lymphome lymphocytaire (LL) et naïfs de traitement.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité de l'idelalisib, 150 mg deux fois par jour pendant 12 cycles (48 semaines) + rituximab 375 mg/m² 1 fois par semaine pendant 2 cycles (soit un total de 8 injections).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR) défini comme le taux de patients obtenant une réponse partielle ou complète et évalué par un comité de revue indépendant. Le taux de réponse globale attendu avec rituximab seul en première ligne était de 50%. L'hypothèse d'une amélioration du taux à 70% par l'ajout d'idelalisib a été retenue.

Au total, 64 patients ayant une LLC non précédemment traitée ont été inclus, dont 5 patients ayant un LL. L'âge médian était de 72 ans ([65-90] ans), tous les patients avaient une LLC au stade C de Binet. Seuls 9 patients (n=9, 14,1%) avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

Un total de 62/64 patients a obtenu une réponse globale soit un taux de réponse globale de 96,9% (IC_{95%} [89,2 ; 99,6]) dont 12 réponses complètes (18,8%) et 50 réponses partielles (78,1%).

Parmi les 9 patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53, tous ont obtenu une réponse globale (IC_{95%} [66,4 ; 100]), 3 patients ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. La durée de réponse médiane n'a pas été atteinte.

Données issues de l'étude d'extension (étude 101-99) ayant notamment inclus les patients de l'étude 101-08

L'étude 101-99 est une étude d'extension, en cours, ouverte, qui a inclus les patients issus des études de phase I/II 101-08, 101-02, 101-07 et 101-10 et pour lesquels le traitement par idelalisib a apporté un bénéfice.

L'objectif principal de cette phase d'extension était d'évaluer la tolérance à long terme et la durée du bénéfice clinique de l'association idelalisib + rituximab chez des patients ayant divers cancers hématologiques. Dans la mesure où les études 101-02, 101-07 et 101-10 n'ont pas inclus de patients relevant de l'indication en cours de réévaluation, seuls les résultats de suivi des patients issus de l'étude 101-08 seront décrits.

Au cours de cette phase d'extension, tous les patients étaient traités par idelalisib, 150 mg deux fois par jour, en monothérapie. Les patients étaient traités jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Parmi les 43 patients ayant reçu un traitement complet (48 semaines) par idelalisib + rituximab au cours de l'étude 101-08, 41/43 ont été inclus dans l'étude d'extension 101-99 dont 5 patients (7/41 ; 12%) avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

A la date de l'analyse intermédiaire de la phase d'extension, le 1^{er} août 2014, 23 patients (56,1%) étaient encore sous traitement. La durée médiane de réponse au traitement (évaluée chez les patients ayant atteint au moins une réponse partielle) n'a pas été atteinte.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. A 36 mois, 90,1% (IC_{95%} [82% ; 99%]) des patients étaient vivants. Aucun des patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 n'est décédé au cours de l'étude. Aucune donnée sur le suivi médian de ces patients n'est disponible.

04 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

04.1 Données issues de l'étude 101-08 et de son extension (étude 101-99)

Les données cumulées issues des études 101-08 et 101-09 sont détaillées ci-dessous.

Pour rappel, l'étude 101-08 est une étude pivot de phase II, prospective, multicentrique, non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'association idelalisib + rituximab chez 64 patients ayant une LLC ou un LL non préalablement traités. Les 41 patients qui avaient complété (48 semaines

de traitement) cette étude ont été inclus dans la phase d'extension (étude 101-99) au cours de laquelle ils ont été traités par idelalisib 150 mg deux fois par jour jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

La durée médiane de traitement a été de 10,8 mois dans l'étude 101-08 et de 22,4 mois dans la phase d'extension (étude 101-99).

Au cours de l'étude, 29 patients (45%) ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable : 18 dans le cadre de l'étude 101-08 et 11 dans le cadre de l'étude d'extension. Au cours de la phase d'extension les arrêts de traitements étaient majoritairement (72%) liés à des troubles digestifs : diarrhée (5/11 ; 45%) et colite (3/11 ; 27%).

Au total, 57/64 patients (89,1%) ont présenté au moins un événement indésirable de grade ≥ 3 lié au traitement avec principalement : diarrhée (n=18 ; 28,1%), colites (n=16 ; 25%), augmentation des ALAT (n=15, 23,4%), augmentation des ALAT (n=12 ; 18,8%) et pneumonies (n=12 ; 18,8%).

Un total de 5 patients (6,3%) est décédé (4 dans l'étude 101-08 et 1 durant la phase d'extension). Les événements indésirables ayant mené au décès étaient des pneumopathies, infarctus du myocarde, un cas de complications d'un mélanome avancé et une insuffisance respiratoire.

04.2 Données issues du PSUR/PGR

Le dernier PSUR (PSUR numéro 8) couvre la période du 23/01/2016 au 22/07/2016. Sur cette période, plusieurs nouveaux signaux ont été identifiés et notamment :

- le risque de survenue d'infections graves et mortelles à CMV et à *Pneumocystis jirovecii* ;
- la nécessité d'une surveillance du CMV et d'une prophylaxie à *Pneumocystis jirovecii* ;
- le risque de survenue de neutropénies de grades 3-4 ;
- la nécessité d'une surveillance régulière de la formule sanguine.

Le plan de gestion des risques européen de ZYDELIG, incluant un plan de minimisation des risques, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : élévation des transaminases, diarrhées/colites sévères, pneumopathie, neutropénie, rash, syndrome de Stevens-Johnson, infections sévères incluant les infections opportunistes à *Pneumocystis jirovecii* et CMV, et utilisation hors AMM.
- risques potentiels : toxicité sur la reproduction incluant la tératogénicité, interaction médicamenteuses avec les inducteurs des CYP3A, interaction médicamenteuses avec les substrats des CYP3A, photosensibilité et cancer cutané.

04.3 Données issues du RCP

Dans toutes les indications, les mesures de réduction du risque d'infections ont été modifiées afin d'intégrer des recommandations supplémentaires sur la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et l'infection à cytomégalo virus (CMV).

« Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ pendant le traitement par idelalisib et être poursuivie pendant une période allant de 2 à 6 mois après l'interruption du traitement par Zydelig. La durée de la prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, tels qu'un traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée.

La surveillance clinique et biologique régulière d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idelalisib ou chez ceux ayant des signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV, mais sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idelalisib doit être envisagée. ZYDELIG peut être repris si l'infection est résolue et s'il est estimé que les bénéfices de la reprise du traitement par idelalisib sont supérieurs aux risques. Toutefois, en cas de reprise, un traitement préemptif contre l'infection à CMV doit être envisagé. »

Les modifications de RCP ont été rappelées dans l'avis du 30 novembre 2016⁵ ainsi que dans une lettre aux professionnels de santé diffusée par l'ANSM et le laboratoire GILEAD en août 2016⁶.

05 RESUME & DISCUSSION

Dans le cadre de la réévaluation de ZYDELIG suite aux modifications du libellé de son AMM dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec délétion 17p ou mutation TP53 non précédemment traitée, le laboratoire a fourni les résultats d'une phase d'extension (étude 101-09), réalisée en ouvert, ayant notamment inclus des patients de l'étude 101-08 (déjà analysée par la Commission dans son avis du 17/06/2015).

Pour rappel, l'étude 101-08 est une étude pivot de phase II, prospective, multicentrique, non comparative, ayant évalué l'efficacité de l'association idelalisib + rituximab chez 64 patients ayant une LLC ou un lymphome lymphocytaire non préalablement traités. Seuls 9 patients (n=9, 14,1%) avaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Le taux de réponse globale a été de 96,9% (62/64 ; IC_{95%} [89,2 ; 99,6]) dont 12 réponses complètes (18,8%) et 50 réponses partielles (78,1%). Parmi les 9 patients avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53, tous ont obtenu une réponse globale (IC_{95%} [66,4 ; 100]), 3 patients ayant obtenu une réponse complète et 6 une réponse partielle. Les critères d'inclusion/non inclusion ne permettent de définir si les 9 patients relevant de l'indication en cours de réévaluation (LLC non précédemment traitée avec délétion 17p/mutation TP53) étaient inéligibles à ibrutinib.

Un total de 41 patients issus de l'étude 101-08 ont été inclus dans l'étude d'extension 101-09 dont 7 patients (12%) avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53. Au cours de la phase d'extension, ils ont été traités par idelalisib en monothérapie 150 mg deux fois par jour en monothérapie jusqu'à progression ou à l'observation d'une toxicité non compatible avec le maintien du traitement.

A la date de l'analyse intermédiaire, le 1^{er} août 2014, 23 patients (56,1%) étaient sous traitement. La durée médiane de réponse et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes. A 36 mois, 90,1% (IC_{95%} [82% ; 99%]) des patients étaient vivants et aucun des 9 patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53 n'était décédé.

Près de 90% des patients ont présenté au moins un événement indésirable de grade ≥ 3 lié au traitement avec principalement : diarrhées (n=18 ; 28,1%), colites (n=16 ; 25%), augmentation des ALAT (n=15, 23,4%), augmentation des ALAT (n=12 ; 18,8%) et pneumonies (n=12 ; 18,8%). De nouvelles mesures de réduction du risque d'infections ont été ajoutées pour intégrer des recommandations sur la prophylaxie des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* et des infections à cytomégalovirus. Il est également recommandé une surveillance régulière de la formule sanguine.

Compte tenu des résultats d'efficacité et de tolérance très limitées (n=9 patients, sans précision sur leur éligibilité à l'ibrutinib), montrant l'efficacité de l'association idelalisib + rituximab, au prix d'une toxicité importante, en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC avec délétion 17p ou mutation TP53, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de ZYDELIG, en association avec rituximab, n'est pas démontré.

⁵ HAS – avis du 30 novembre 2016 relatif à ZYDELIG

⁶ ANSM – lettre aux professionnels de santé. Idelalisib (Zydelig[®]) : actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de sécurité. Août 2016. Disponible au <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-actualisation-des-recommandations-suite-a-la-reevaluation-europeenne-des-donnees-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, des comorbidités, du statut cytogénétique, de l'état général du patient et des traitements antérieurs. Les recommandations de la SFH 2012² et de l'ESMO 2015³ préconisent la recherche de la délétion 17p par la technique de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) lors du bilan pré-thérapeutique. La Commission souligne qu'une recherche de mutation TP53 par analyse mutationnelle peut également être nécessaire, notamment lorsqu'aucune anomalie n'a été détectée sur le caryotype ou par FISH.

Les cas les plus nombreux de la maladie, c'est à dire les stades A (Binet) ou 0, I, II (Rai), sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

L'existence d'une délétion 17p/mutation TP53 confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.

En 1^{ère} ligne de traitement de la LLC (LLC non précédemment traitée) et en cas de délétion 17p, la SFH 2012², recommande l'alemtuzumab (MABCAMPATH), en association aux corticoïdes à forte dose, ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles et répondeurs. Il est précisé que ni ibrutinib, ni idelalisib + rituximab ne disposaient d'une AMM à la date de publication de ces recommandations (2012).

L'ESMO 2015³ recommande les inhibiteurs du BCR (ibrutinib ou idelalisib + rituximab) ou une allogreffe de cellules souches chez les patients en bon état général et répondant aux traitements. Les recommandations du NCCN 2017⁴ préconisent par ordre de préférence l'ibrutinib, l'immunochimiothérapie et l'alemtuzumab. Idelalisib + rituximab n'est pas mentionné puisque que cette indication n'a pas été validée par la FDA. Il est rappelé que les recommandations de la SHF² 2012 sont antérieures à l'AMM des deux récepteurs antigénique des cellules B disponibles à ce jour (idelalisib [AMM 2014] et ibrutinib [AMM 2014]).

Vénétoclax (VENCLYXTO) vient d'obtenir une AMM (décembre 2016) dans la LLC « en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ».

D'après avis d'experts, les patients inéligibles à l'ibrutinib sont rares (10%). Il s'agit notamment les patients ayant un risque hémorragique (en particulier troubles du rythme cardiaque de type AC/FA, thrombopénie profonde, co traitements par anticoagulants, ...). L'allogreffe de cellules souches est également une option thérapeutique selon l'éligibilité.

Place de ZYDELIG

ZYDELIG, en association au rituximab, doit être réservé aux rares patients ayant une LLC non précédemment traitée (1^{ère} ligne) avec délétion 17p ou mutation TP53 et qui ne peuvent pas recevoir l'ibrutinib c'est-à-dire ceux ayant un risque hémorragique (en particulier troubles du rythme cardiaque de type fibrillation auriculaire, thrombopénie profonde, co traitements par anticoagulants, ...) d'après l'avis d'experts et selon le NCCN 2017.

En raison du métabolisme de l'idelalisib, des interactions médicamenteuses existent. En effet le métabolite principal de l'idelalisib étant un puissant inhibiteur du CYP3A4, un traitement concomitant par l'idelalisib et des substrats du CYP3A peut entraîner des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (ex., alfuzosine, amiodarone, cisapride, pimozide, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine, quétiapine, lovastatine, simvastatine, sildénafil, etc). Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

► 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.

► ZYDELIG, en association au rituximab, est un traitement spécifique de la LLC à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen notamment au regard des données actualisées de tolérance, de l'absence de donnée d'efficacité spécifique dans la population inéligible à l'ibrutinib en 1^{ère} ligne et des données de suivi chez quelques patients ayant une LLC non précédemment traitée avec une délétion 17p.

► Il existe une alternative médicamenteuse disposant d'une AMM (vénétoclax) et non médicamenteuse (allogreffe si éligibilité).

► ZYDELIG, en association au rituximab, est un traitement de 2^{ème} intention chez des patients ayant une LLC non précédemment traitée et inéligibles à ibrutinib, en cas de délétion 17p ou de mutation TP53.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la LLC (stades B et C de Binet) qui engage le pronostic vital et tout particulièrement en cas de délétion 17p ou de mutation TP53,
- la faible prévalence de la LLC avec délétion 17p/mutation TP53 (7 à 10%),
- du besoin médical important en cas d'inéligibilité à l'ibrutinib,
- des résultats d'efficacité comparatives disponibles chez des patients prétraités ainsi que des données de suivi chez quelques patients ayant une LLC non précédemment traitée avec une délétion 17p, et ce malgré l'absence de donnée d'efficacité spécifique dans la population inéligible à l'ibrutinib en 1^{ère} ligne,
- de l'absence d'impact démontré de ZYDELIG, en association à rituximab, sur la survie globale et la qualité de vie dans la population restreinte aux patients inéligibles à l'ibrutinib,

ZYDELIG, en association au rituximab, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYDELIG, en association au rituximab, est important dans « le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ».

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de l'absence de donnée d'efficacité chez des patients inéligibles à l'ibrutinib et au regard des alertes de tolérance notamment sur le risque de neutropénies et d'infections sévères, la Commission considère que ZYDELIG, en association au rituximab, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR_V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la LLC non précédemment traitée, en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, chez des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement.

07.3 Population cible

Dans cette indication, la population cible de ZYDELIG, en association au rituximab, est représentée par les patients ayant une LLC non précédemment traitée (1^{ère} ligne) en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 et qui ne sont pas éligibles à l'ibrutinib.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de LLC en France s'élevait à 4 464⁷. Les stades B et C de Binet représentent près de 40%⁸ des cas, soit 1 790 nouveaux cas par an. Selon les données de la littérature, la délétion 17p représente 3 à 10% de la population LLC non précédemment traitée. Sur ces bases, le nombre de patients présentant une LLC à un stade B/C, naïfs et porteurs d'une délétion 17p, avait été estimé entre 60 et 200 patients par an (avis du 17/06/2015).

La nouvelle indication restreint l'indication aux patients qui ne sont pas éligibles à ibrutinib c'est-à-dire principalement des patients à risque hémorragique ; ils seraient environ 10% d'après avis d'experts.

En conséquence, la population cible de ZYDELIG, en association au rituximab, suivant ce nouveau libellé d'AMM, serait au maximum de 20 patients par an.

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de ZYDELIG, en association au rituximab, suivant ce nouveau libellé d'AMM à savoir dans « le traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53, des patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

⁷ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Septembre 2013.

⁸ Watson L, Wyld P, Catovsky D et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. Eur J Haematol 2008;81:253-8.