



**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

## Lettre aux professionnels de santé

Mars 2016

### **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**

*Information destinée aux oncologues, hématologues et pharmaciens hospitaliers*

Madame, Monsieur, cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Gilead Sciences souhaite vous informer de la mise en place de mesures urgentes de sécurité liées à l'utilisation de Zydelig® (idelalisib) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome folliculaire (LF), alors même qu'une analyse approfondie est actuellement menée par l'EMA.

#### **Résumé**

Les résultats intermédiaires de trois essais cliniques en cours évaluant l'ajout d'idelalisib au traitement standard en première ligne dans la LLC et au traitement du lymphome non-hodgkinien indolent (LNHi) / lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ont montré une augmentation du nombre de décès liés à des infections dans le bras de traitement par idelalisib. Ces essais cliniques, désormais arrêtés, n'ont pas évalué le médicament dans ses associations actuellement autorisées ni dans les populations de patients le recevant dans le cadre de l'AMM.

Les mesures temporaires ci-dessous doivent être immédiatement mises en place pour les patients traités dans le cadre autorisé, pendant que l'EMA étudie de manière approfondie l'impact de cette analyse sur l'utilisation autorisée de ces médicaments.

- Idelalisib ne doit pas être instauré comme traitement de première intention chez les patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou une mutation TP53.  
Concernant les patients atteints de LLC présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 déjà traités par idelalisib en première intention, les médecins doivent considérer avec attention le rapport bénéfice/risque individuel avant de décider de la poursuite ou non du traitement.

Les indications suivantes restent inchangées:

- Un traitement par idelalisib en association au rituximab peut être initié 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 initié ou maintenu en monothérapie chez des patients adultes atteints de LF réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

Nouvelles mesures de réduction du risque pour tous les patients atteints de LLC ou de LF :

- Les patients doivent être informés des risques d'infections sévères, parfois fatales.
- L'idelalisib ne doit pas être initié chez des patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale.
- Tous les patients traités par l'idelalisib doivent recevoir une prophylaxie contre la Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), et ce tout au long du traitement.
- Les signes ou symptômes respiratoires doivent être surveillés tout au long du traitement chez tous les patients. Ceux-ci doivent être prévenus de la nécessité de signaler immédiatement tout nouveau symptôme respiratoire.
- Une surveillance clinique et un dépistage biologique d'une infection à cytomégalovirus (CMV) doivent être réalisés régulièrement. Le traitement doit être arrêté chez les patients présentant une infection ou dont la virémie à CMV est positive.
- Le nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles (PNN) doit être surveillé 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 1000/mm<sup>3</sup> (voir tableau ci-après).

Nombre absolu de PNN entre 1000 et 1500 / mm <sup>3</sup>	Nombre absolu de PNN entre 500 et 1000 / 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 moins une fois par semaine	Arrêter la prise de Zydelig  Surveiller le nombre absolu de PNN au moins une fois par semaine jusqu'à obtention d'un nombre absolu de PNN ≥ 500/mm <sup>3</sup> , puis reprendre le traitement par Zydelig à la dose de 100 mg deux fois par jour

### Informations complémentaires

Une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves et du risque de décès a été observée chez les patients traités par idelalisib, comparativement aux patients du groupe contrôle, dans trois essais cliniques de phase 3, évaluant idelalisib en association aux traitements standards de première intention dans la LLC et le LNHi/LL en rechute. Le pourcentage combiné de décès pour ces trois essais était de 7,4% dans le bras idelalisib, versus 3,5% dans le bras placebo. La surmortalité dans les bras Zydelig était principalement liée à des infections, à type de PPJ et d'infections à CMV, et à des événements respiratoires, dont certains étaient probablement liés à des infections.

Les essais dans le LNHi/LL ont inclus des patients dont la maladie présentait des caractéristiques différentes de celles ciblées par les indications actuellement autorisées ou ont évalué une association thérapeutique avec l'idelalisib non approuvée actuellement chez les patients atteints de LNHi. L'essai clinique dans la LLC a évalué l'idelalisib dans une association thérapeutique non approuvée actuellement ; il incluait cependant des patients qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur, parmi lesquels certains présentaient une délétion 17p ou une mutation TP53.

Le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) et la notice de Zydelig sont en cours de mise à jour afin d'intégrer les mesures temporaires décrites ci-dessus. L'EMA évalue de manière approfondie l'impact de ces éléments sur

l'utilisation du médicament telle qu'autorisée aujourd'hui. Toute nouvelle recommandation éventuelle fera l'objet d'une communication immédiate.

### Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

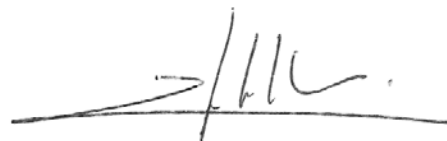
### Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez contacter l'Information Médicale de Gilead Sciences au numéro suivant : 0800 45 04 60 ou à l'adresse suivante [FRMed.Info@gilead.com](mailto:FRMed.Info@gilead.com)

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.



Isabelle Hoche  
Pharmacien Responsable



Guillaume Walckenaer  
Directeur Affaires Médicales

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

---