

PERSONNES-RESSOURCES : Patrick O'Brien, investisseurs
650-522-1936

Nathan Kaiser, médias
650-522-1853

SANTÉ CANADA APPROUVE ZYDELIG^{MC} (IDÉLALISIB), DE GILEAD, POUR LE TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE RÉCIDIVANTE ET APPROUVE ZYDELIG SOUS CONDITION POUR LE TRAITEMENT DU LYMPHOME FOLLICULAIRE

- Premier médicament administré par voie orale de sa classe thérapeutique pour le traitement de deux cancers du sang à cellules B -

Mississauga, Ontario, (le 30 avril 2015) – Gilead Sciences Canada, Inc. a annoncé aujourd'hui l'émission par Santé Canada d'un avis de conformité pour ZYDELIG^{MC} (idélalisib) en comprimé en association avec le rituximab pour le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante. Une autorisation de commercialisation avec conditions a aussi été obtenue pour ZYDELIG en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) récidivant ayant déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant. ZYDELIG est le premier médicament de la classe des inhibiteurs de la PI3K delta. La PI3K delta est une protéine qui est surexprimée dans de nombreux cancers à cellules B et qui joue un rôle dans la survie, la prolifération et la migration de ces cellules cancéreuses.

La LLC et le LF sont des cancers du sang à évolution lente, incurables, qui surviennent le plus souvent chez les adultes âgés de 50 ans et plus et qui peuvent entraîner des complications mettant en jeu le pronostic vital, comme une anémie, une infection grave et une insuffisance médullaire nécessitant un traitement. Comme la chimiothérapie classique ne permet de guérir ni la LLC ni le LF, tôt ou tard une récurrence survient chez presque tous les patients après le premier traitement. Lorsque survient la récurrence, un moins grand nombre d'options thérapeutiques s'offrent aux patients parce qu'ils peuvent ne pas tolérer la chimiothérapie ou parce qu'ils peuvent présenter une résistance au traitement.

« L'idélalisib est une nouvelle option thérapeutique importante pour les Canadiens qui vivent avec la LLC ou le LF lorsque survient une récurrence », dit le Dr Axel Tosikyan, hématologue et oncologue médicale à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. « Les patients qui sont atteints de ces cancers et qui connaissent une récurrence ne tolèrent souvent pas la chimiothérapie classique et, par conséquent, ont besoin de nouveaux traitements actifs, particulièrement si plusieurs autres traitements ont échoué. Par le passé, les options thérapeutiques ont été limitées, voire inexistantes, pour bon nombre de ces patients. Nous entrons dans une nouvelle ère de prise en charge des patients atteints de LLC et LF. Dans l'essai clinique pivot sur la LLC, il a été démontré que l'idélalisib améliore de façon statistiquement significative la survie sans progression. »

La LLC et le LF au Canada

Au Canada, on estime que 2 065 nouveaux cas de LLC sont diagnostiqués chaque année¹. La LCC représente 35 pour cent de tous les types de leucémie au Canada¹. Le LF est le deuxième type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus fréquent et il représente 22 pour cent de tous les LNH¹. Le LF est habituellement un type de lymphome à évolution lente (indolent), et il s'agit du lymphome indolent le plus fréquent.

« Bien que de nombreuses personnes atteintes d'une LLC ou d'un LF continuent de mener une vie active grâce aux soins médicaux qu'elles reçoivent, elles peuvent connaître une récurrence de la maladie, et c'est à ce moment critique qu'elles ont désespérément besoin de nouvelles options thérapeutiques, des traitements qui peuvent changer de façon importante la vie des personnes atteintes de cancer », dit Robin Markowitz, présidente-directrice générale de Lymphome Canada. « Nous savons que, pour diverses raisons, les patients ne répondent pas tous de la même façon à un même traitement; un traitement universel ne convient donc pas. Lymphome Canada est d'avis que choisir le meilleur traitement est une décision qui revient au patient et à son clinicien. Un plus grand nombre d'options thérapeutiques suscitera un regain d'espoir pour de nombreux patients atteints d'une LLC ou d'un LF. »

Données cliniques sur ZYDELIG – LLC et LF récidivants

L'autorisation de commercialisation de ZYDELIG au Canada pour le traitement de la LLC récidivante s'appuie principalement sur les données d'un essai de phase III à répartition aléatoire, contrôlé par placebo (l'étude 116) comparant ZYDELIG associé au rituximab à un placebo associé au rituximab chez 220 patients atteints d'une LLC récidivante qui ne toléraient pas la chimiothérapie classique. On a mis fin prématurément à l'étude 116 à la suite des résultats d'une analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée par un comité indépendant de contrôle des données qui montrait un effet statistiquement significatif sur le paramètre d'évaluation primaire, soit la survie sans progression. Les résultats de l'étude 116 ont été publiés dans le numéro de mars 2014 de la revue *The New England Journal of Medicine*.

L'autorisation de commercialisation avec conditions de ZYDELIG pour le traitement du LF s'appuie sur les données d'un essai de phase II à un seul groupe de traitement (l'étude 101-09) sur ZYDELIG en monothérapie mené auprès de 72 patients qui avaient déjà reçu au moins deux régimes thérapeutiques systémiques et qui étaient réfractaires à la fois au rituximab et à un agent alkylant. Dans cette étude, ZYDELIG a été associé à un taux de réponse global de 54,2 pour cent. L'amélioration de la survie des patients et l'atténuation des symptômes liés à la maladie n'ont pas été établies dans cette indication. Les résultats de l'étude 101-09 ont été publiés dans le numéro de mars 2014 de la revue *The New England Journal of Medicine*.

À propos de ZYDELIG (idélalisib)

ZYDELIG est un inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) delta, une protéine qui joue un rôle dans l'activation, la prolifération et la viabilité des cellules B, un constituant fondamental du système immunitaire. La signalisation de la kinase PI3K delta est active dans bon nombre de leucémies et de lymphomes à cellules B et inhiber la protéine bloque plusieurs voies de signalisation cellulaire qui interviennent dans la viabilité des cellules B.

Renseignements importants sur l'innocuité

Mises en garde et précautions importantes

ZYDELIG ne doit être prescrit que par un médecin qualifié expérimenté dans l'emploi d'agents anticancéreux.

La liste suivante résume les mises en garde et précautions les plus importantes.

- **Hépatotoxicité :**
Des augmentations des taux d'ALT et d'AST de grade 3 ou 4 (plus de 5 fois la limite supérieure de la normale) ont été observées lors d'essais cliniques portant sur ZYDELIG. Ces résultats biochimiques étaient généralement observés dans les 12 premières semaines de traitement, étaient asymptomatiques et étaient réversibles dans les 3 à 4 semaines suivant l'interruption du traitement. Alors que la plupart des patients ont repris leur traitement à une dose plus faible, la réapparition d'augmentations des taux d'ALT et d'AST a été fréquente.
- **Diarrhée ou colite grave :**
Des cas de diarrhée ou de colite grave ont été fréquemment signalés et sont survenus relativement tard (des mois) après le début du traitement par ZYDELIG. La diarrhée grave due à ZYDELIG ne répond pas très bien aux agents antimotilité. La plupart des cas ont été résolus en quelques semaines après l'interruption du médicament et l'ajout d'un traitement symptomatique supplémentaire (p. ex., des anti-inflammatoires stéroïdiens [corticostéroïdes] tels que le budésonide entérique), mais certains se sont révélés mortels.
- **Pneumonite**
Des cas de pneumonite, dont certains ont été mortels, sont survenus avec ZYDELIG. Le délai d'apparition d'une pneumonie après le début du traitement par ZYDELIG était extrêmement variable, allant de quelques semaines à plus d'un an.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de produit de ZYDELIG.

Effets indésirables

Leucémie lymphoïde chronique

Lors de l'étude de phase III menée chez des patients atteints de LLC, 220 patients précédemment traités ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir l'association ZYDELIG (150 mg deux fois par jour) + rituximab ou l'association placebo + rituximab. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 54 sujets (49 %) traités par l'association ZYDELIG + rituximab. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) qui ont été signalés chez les patients traités par ZYDELIG étaient la pneumonie (17 %), la pyrexie (9 %), la septicémie (8 %), la neutropénie fébrile (5 %) et la diarrhée (5 %). Des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement par ZYDELIG sont survenus chez 11 patients (10 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné des arrêts du traitement étaient l'hépatotoxicité et la diarrhée ou la colite. Un total de 39 patients (35 %) ont eu des interruptions de doses, 16 patients (15 %) ont eu des réductions de doses et 11 patients (10 %) ont dû arrêter le médicament à cause d'effets indésirables. Les patients peuvent avoir eu plus d'un type de modification posologique. Les raisons les plus fréquentes des réductions de doses étaient un taux élevé de transaminases, la diarrhée et la neutropénie.

Lymphome non hodgkinien indolent (LNHi)

Lors des études de phases I et II menées chez des patients atteints d'un LNHi précédemment traités, 146 patients ont été traités par ZYDELIG administré en monothérapie à une dose de 150 mg deux fois par jour. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 73 patients (50 %) traités par ZYDELIG. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la pneumonie (15 %), la diarrhée (11 %) et la pyrexie (9 %). Parmi les 146 patients atteints de LNHi ayant reçu ZYDELIG en monothérapie à 150 mg deux fois par jour, 62 (43 %) ont eu des interruptions de doses, 34 (23 %) ont eu des réductions de doses et 36 (25 %) ont dû arrêter le médicament à cause d'effets indésirables. Les patients peuvent avoir eu plus d'un type de modification posologique. Les raisons les plus fréquentes des réductions de doses étaient la diarrhée, un taux élevé de transaminases et la neutropénie.

Interactions médicamenteuses

L'idélalisib est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'aldéhyde-oxydase, et dans une moindre mesure, par l'intermédiaire du CYP3A et par glucuroconjugaison (UGT1A4).

Une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de ZYDELIG et de rifampicine (un puissant inducteur du CYP3A) a entraîné une réduction d'environ 75 % de l'ASC_{inf} plasmatique de l'idélalisib. L'administration concomitante de ZYDELIG et de puissants inducteurs du CYP3A, tels que la rifampicine, la phénytoïne, le millepertuis ou la carbamazépine, doit donc être évitée.

Une étude clinique portant sur les interactions médicamenteuses a montré que l'administration concomitante de ZYDELIG et de midazolam (un substrat sensible du CYP3A) a entraîné une augmentation d'environ 140 % de la C_{max} et une augmentation d'environ 440 % de l'ASC_{inf} du midazolam. En conséquence, ZYDELIG est considéré comme un puissant inhibiteur du CYP3A. L'administration concomitante de ZYDELIG et de substrats du CYP3A peut augmenter leurs expositions systémiques.

Il est recommandé de faire preuve de prudence si ZYDELIG est administré de façon concomitante avec des substrats du CYP3A à index thérapeutique étroit (p. ex., alfentanil, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus, pimozide, fentanyl, quinidine, ergotamine, dihydroergotamine).

Pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses, veuillez consulter la monographie de produits de ZYDELIG.

Posologie et administration

La dose recommandée de ZYDELIG est de 150 mg administrée deux fois par jour par voie orale.

Pour obtenir des renseignements sur les modifications posologiques, veuillez consulter la monographie de produit de ZYDELIG.

À propos de Gilead Sciences

Gilead Sciences est une compagnie biopharmaceutique vouée à la découverte, au développement et à la commercialisation de médicaments novateurs dans des domaines où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits. Sa mission est d'améliorer les soins aux patients souffrant de maladies menaçant le pronostic vital. Gilead, dont le siège est installé à Foster City, en Californie, est présente dans plus de 30 pays. Gilead Sciences Canada, Inc. est la société affiliée canadienne de Gilead Sciences, Inc., établie à Mississauga en Ontario depuis 2005.

Déclaration prospective

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives au sens du *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995, dont la réalisation est soumise à certains risques, incertitudes et autres facteurs, notamment le risque que les médecins et les patients puissent ne pas voir les avantages de ZYDELIG par rapport aux autres traitements et que les médecins puissent, par conséquent, être réticents à prescrire le produit. De plus, des études supplémentaires sur ZYDELIG pourraient aboutir à des conclusions défavorables. En raison de ces risques, incertitudes et autres facteurs, les résultats réels pourraient différer sensiblement de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Le lecteur est averti de ne pas se fier à ces déclarations prospectives. Ces risques ainsi que d'autres sont décrits en détail dans le formulaire 10-K du rapport annuel de Gilead pour le trimestre se terminant le 31 décembre 2014, rapport qui a été soumis à la *U.S. Securities and Exchange Commission*. Toutes les déclarations prospectives sont fondées sur l'information dont dispose actuellement Gilead, et Gilead n'a aucune obligation de mettre à jour ces déclarations prospectives.

###

La monographie de produit canadienne de ZYDELIG est disponible à l'adresse www.gilead.ca.

ZYDELIG est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur Gilead Sciences, veuillez consulter le site Web de la société à l'adresse www.gilead.com, suivre Gilead sur Twitter (@GileadSciences) ou téléphoner au Service des affaires publiques de Gilead au 1-800-GILEAD-5 ou au 1-650-574-3000.

Références :

1. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2014. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2014