

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REVLIMID (lenalidomide), immunosuppresseur

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les adultes non éligibles à une greffe

L'essentiel

- ▶ REVLIMID a désormais une AMM dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les adultes non éligibles à une greffe.
- ▶ En association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie (protocole Rd), la survie sans progression et la survie globale sont améliorées par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) chez des patients ayant un myélome multiple, non éligibles à une greffe et non préalablement traités.
- ▶ Son profil de tolérance est caractérisé notamment par la survenue d'événements infectieux et de diarrhée.
- ▶ Sa structure est proche du thalidomide et son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer.

Indications préexistantes*

- REVLIMID a déjà l'AMM en traitement :
 - du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, en association à la dexaméthasone ;
 - de l'anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées ;
 - du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Cette approche accroît la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.
- Chez les patients âgés inéligibles à une ACSP, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT) ou au bortézomib (MPV). Ces 2 schémas n'ont jamais été comparés dans un essai clinique.
- La bendamustine associée à la prednisone peut être proposée chez les patients ayant une neuropathie clinique au moment du diagnostic excluant l'utilisation de thalidomide selon le schéma MPT ou bortézomib selon le schéma VMP.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

REVLIMID, administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.

En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du bortézomib n'est pas connue. D'après l'avis d'experts français, le protocole Rd ou MPV pourrait être mis en œuvre en fonction du profil de tolérance des patients.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

L'utilisation du lénalidomide est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies (cf. RCP).

Données cliniques

- Une étude a comparé, en ouvert, l'efficacité du lenalidomide en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie par rapport au protocole MPT, chez 1 623 patients ayant un myélome multiple, non éligibles à une greffe et non préalablement traités.
Après un suivi médian de 3 ans, lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 25,5 mois dans le groupe Rd versus 21,2 mois dans le groupe MPT, soit un gain de + 4,3 mois (HR=0,72 [0,61- 0,85] ; p=0,00006). Aucune différence sur la survie n'a été observée à cette date. L'analyse finale de la survie globale a été réalisée après l'observation de 906 décès et une durée médiane de suivi de 67 mois (> 5,5 ans). A cette date, 53,5% des patients du groupe Rd et 61,6% des patients du groupe MPT étaient décédés. La médiane de survie globale a été de 59,1 mois dans le groupe Rd versus 49,1 mois dans le groupe MPT, soit une différence statistiquement significative de + 10 mois en valeur absolue (p=0,00234, inférieur au seuil fixé de 0,0103 pour conclure à une différence). Cette différence a été observée alors que 55,9% (299/535) des patients du groupe Rd et 69,7% (381/547) des patients du groupe MPT ont reçu un traitement de 2ème ligne et 3% (9/299) à 8,9% (34/381) un traitement de 3ème ligne, ce qui limite la quantification de l'apport lié spécifiquement à la première ligne.
- Le profil de tolérance est apparu différent entre les groupes de traitement avec principalement pour les toxicités de grade 3 à 4, une incidence plus élevée des effets indésirables hématologiques (thrombopénie) et neurologiques (neuropathie sensitive périphérique) dans le groupe MPT et une toxicité digestive (diarrhée) et infectieuse plus fréquente dans le groupe Rd. Des cataractes et des troubles cardiaques ont été plus fréquemment observés dans le groupe Rd.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament inscrit sur la liste de rétrocession

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REVLIMID est important dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.
Il est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le cadre de son administration en association avec le melphalan et la prednisone suivie d'une monothérapie d'entretien.
- REVLIMID apporte une amélioration du service médical rendu** modéré (ASMR III) par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe et dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital uniquement dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 janvier 2017 (CT-15763) 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 »