

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
25 janvier 2017

*Date d'examen par la Commission : 11 janvier 2017*

***légalidomide***

**REVLIMID 2,5 mg, gélule**

Bte de 7, gélules (CIP 34009275945 6 4)

Bte de 21, gélules (CIP 34009275639 2 8)

**REVLIMID 5 mg, gélule**

Bte de 7, gélules (CIP 34009381946 2 5)

Bte de 21, gélules (CIP 34009381022 5 3)

**REVLIMID 7,5 mg, gélule**

Bte de 21, gélules (CIP 34009300177 2 2)

**REVLIMID 10 mg, gélule**

Bte de 21, gélules (CIP 34009381023 1 4)

**REVLIMID 15 mg, gélule**

Bte de 21, gélules (CIP 34009381024 8 2)

**REVLIMID 20 mg, gélule**

Bte de 21, gélules (CIP 34009300177 4 6)

**REVLIMID 25 mg, gélule**

Bte de 21, gélules (CIP 34009381025 4 3)

Laboratoire CELGENE

Code ATC	L04AX04 (Autres immunosuppresseurs)
Motifs de l'examen	<b>Extension d'indication Inscription pour REVLIMID 7,5 mg et REVLIMID 20 mg (boîte de 21)</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« REVLIMID est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe. »</b>

SMR	<p>Important dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.</p> <p>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.</p>
ASMR	<p>Compte tenu du gain de 4,3 mois en survie sans progression (médiane de 25,5 mois versus 21,2 mois) avec un impact sur la survie globale (médiane de 59,1 mois versus 49,1 mois) avec l'association REVLIMID + dexaméthasone jusqu'à progression par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide), la Commission considère que REVLIMID, en association avec la dexaméthasone jusqu'à progression, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.</p>
ISP	<p>REVLIMID, administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>REVLIMID, administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du bortézomib n'est pas connue. Dans ce contexte et d'après avis d'experts français, le choix de l'utilisation du protocole Rd ou du protocole MPV pourrait se faire en fonction du profil de tolérance des patients.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/06/2007 (procédure centralisée) 19/02/2015 (extension d'indication à évaluer)												
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament orphelin Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament inscrit sur la liste de rétrocession. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de l'accord de soins.</li> <li>- pour les femmes susceptibles de procréer (programme de prévention des grossesses) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la prescription est limitée à 1 mois de traitement ;</li> <li>• un test de grossesse doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient ;</li> <li>• la délivrance doit être effectuée au plus tard 7 jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse.</li> </ul> </li> </ul> <p>Plan de minimisation du risque comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une étude de cohorte destinée à évaluer l'incidence des événements thromboemboliques dans l'indication myélome multiple ;</li> <li>- des études de suivi de post-autorisation non interventionnelles européennes dans l'indication syndromes myélodysplasiques (SMD), pour évaluer la progression en LAM et l'utilisation en pratique courante ;</li> <li>- une étude de suivi post-autorisation incluant des centres français, visant à mieux caractériser les risques à long-terme (3 ans) du lénalidomide et à évaluer la compliance des patients et des professionnels de santé aux mesures de prévention des grossesses (résultats attendus en mars 2017) ;</li> <li>- une nouvelle étude « PASS MM-034 » dont l'objectif est d'étudier l'incidence des événements cardio-vasculaires chez les patients traités par lénalidomide dans le cadre de l'indication myélome multiple nouvellement diagnostiqué par rapport à une cohorte de patients en première ligne non traités par REVLIMID.</li> </ul>												
Classification ATC	<table border="0"> <tr> <td>2015</td> <td></td> </tr> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L04</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04A</td> <td>Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04AX</td> <td>Autres Immunosuppresseurs</td> </tr> <tr> <td>L04AX04</td> <td>lénalidomide</td> </tr> </table>	2015		L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L04	Immunosuppresseurs	L04A	Immunosuppresseurs	L04AX	Autres Immunosuppresseurs	L04AX04	lénalidomide
2015													
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs												
L04	Immunosuppresseurs												
L04A	Immunosuppresseurs												
L04AX	Autres Immunosuppresseurs												
L04AX04	lénalidomide												

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de REVLIMID (lénalidomide), gélule, en association à la dexaméthasone, dans le cadre d'une

extension d'indication dans le traitement du myélome multiple (MM) en première ligne chez les patients non éligibles à la greffe.

Cette extension d'indication a déjà été analysée, en janvier 2016, par la commission de la Transparence, qui lui a attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport à la chimiothérapie à base de thalidomide (protocole MPT). Cette évaluation s'appuyait sur les résultats de l'analyse principale de l'étude MM-020 qui démontraient un gain en survie sans progression (critère de jugement principal) de +4,3 mois dans le groupe lenalidomide + dexaméthasone par rapport à la chimiothérapie à base de thalidomide (HR=0,72 [0,61- 0,85]). A l'issue de l'évaluation, le laboratoire a souhaité retirer sa demande.

Le présent document repose sur l'actualisation des données de l'étude MM-020 et notamment les résultats de l'analyse finale de la survie globale. A la lumière de ces nouvelles données, le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR III pour REVLIMID uniquement dans le cadre de son association à la dexaméthasone jusqu'à progression.

Le laboratoire ne sollicite pas le remboursement du schéma posologique associant REVLIMID au melphalan et à la prednisone suivi d'une monothérapie d'entretien par REVLIMID (MPR-R) (étude MM-015). Cette demande est justifiée par les limites de l'étude MM-015 qui rend le schéma MPR-R inapproprié (groupe comparateur obsolète depuis 2008<sup>1,2</sup> et augmentation de la survenue de seconds cancers primitifs).

A noter la mise à disposition de 2 nouveaux dosages de REVLIMID (7,5 et 20 mg) pour faciliter les adaptations posologiques dans cette extension d'indication.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

### « Myélome multiple

**REVLIMID est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.**

REVLIMID est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

#### Syndromes myélodysplasiques

Revlimid est indiqué pour le traitement des patients présentant une 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.

#### Lymphome à cellules du manteau

REVLIMID est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. »

---

<sup>1</sup> Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007 ;370(9594):1209-18

<sup>2</sup> San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013 ;31(4):448-55

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par le lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) est  $< 1,0 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/L$ .

### *Posologie recommandée*

La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours.

La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Le traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité.

La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, la dose initiale de dexaméthasone est de 20 mg par jour les jours 1,8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de lénalidomide chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est de 10 mg une fois par jour. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1% par an.

Selon le rapport de l'INCa, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an<sup>3</sup>.

Malgré les progrès dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple, cette hémopathie maligne reste à ce jour incurable avec une médiane de survie de 5 à 7 ans<sup>4,5</sup>.

La classification actuelle du myélome, élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group, distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques<sup>6</sup> (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans<sup>7</sup>.

---

<sup>3</sup> Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

<sup>4</sup>Leleu X, Facon T. Traitement du myélome multiple. La Revue de médecine interne 34S (2013).

<sup>5</sup> Rajkumar SV, Buadi F. Multiple myeloma: New staging systems for diagnosis, prognosis and response evaluation. Best Pract Res Clin Haematol 2007;20(4):665-80

<sup>6</sup> Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie  $> 2,75 \text{ mmol/L}$  ( $110 \text{ mg/L}$ ) ou  $0,25 \text{ mmol/L}$  au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie  $> 173 \text{ mmol/L}$  ( $> 20 \text{ mg/L}$ ) ; anémie : hémoglobine  $< 10 \text{ g/dL}$  ou au moins  $2 \text{ g/dL}$  en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

<sup>7</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111, : 2521-6

Lorsque les patients sont âgés de plus de 65 ans ou inéligibles à une greffe, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé soit au thalidomide (MPT), soit au bortézomib (MPV). Ces schémas sont administrés pour une durée fixe et limitée en raison de leur profil de tolérance.

Ces traitements ne sont pas approuvés et pas adaptés pour une utilisation prolongée ; ils ne permettent ni de contrôler la maladie sur le long terme, ni de maintenir une suppression durable des plasmocytes malins.

De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

La prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à une greffe repose sur des schémas thérapeutiques à base de melphalan et de prednisone (MP), associé soit au thalidomide (protocole MPT), soit au bortézomib (protocole MPV, « V » pour Velcade).

La bendamustine, dispose également d'une AMM, en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies pré-existantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib.

DCI (spécialité) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE) Celgene	Oui	Indiqué en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans atteints de myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose.	16 juillet 2008	Important	Thalidomide Pharmion associé au melphalan et à la prednisone apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) en termes d'efficacité par rapport à l'association melphalan prednisone seule, dans le traitement de première intention des patients âgés de plus de 65 ans atteints de myélome multiple ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie haute dose.	Oui
Bortézomib (VELCADE) Janssen Cilag	Non	Indiqué en association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse	2 mars 2016	Important	Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma MPV) ;	Oui
Bendamustine (LEVACT) Mundi Pharma	Non	Indiqué dans le traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou III de la classification de Durie et Salmon) en association à la prednisone, chez des patients de plus de 65 ans non éligibles à la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib.	29 juin 2016	Important	En l'absence de nouvelles données, LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association REVLIMID + dexaméthasone chez les patients atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à une greffe sont les associations de référence à savoir le protocole MPT (melphalan + prednisone + thalidomide) et MPV (melphalan + prednisone + velcade).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (01/2015)	Périmètre de l'indication
Autriche	Oui (01/2015)	Périmètre de l'indication
Danemark	Oui (01/2015)	Périmètre de l'indication
Suède	Oui (01/2015)	Périmètre de l'indication
Luxembourg	Oui (01/2015)	Périmètre de l'indication
Norvège	Oui (02/2015)	Périmètre de l'indication
Espagne	Oui (03/2015)	Périmètre de l'indication
Pays Bas	Oui (03/2015)	Périmètre de l'indication
Grèce	Oui (07/2015)	Périmètre de l'indication
Ecosse	Oui (12/2015)	Restriction aux seuls patients non éligibles à une chimiothérapie à base de thalidomide.
Finlande	Oui (02/2016)	Périmètre de l'indication
Belgique	Oui (03/2016)	Périmètre de l'indication
Irlande	Oui (03/2016)	Périmètre de l'indication
Pays de Galles	Oui (07/2016)	Restriction aux seuls patients non éligibles à une chimiothérapie à base de thalidomide.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité de REVLIMID, en association à la dexaméthasone jusqu'à progression (Rd), reposent sur les résultats de l'étude de phase III « MM-020 / IFM 07-01 ou étude FIRST<sup>8</sup> », déjà analysés par la Commission dans son projet d'avis du 20/01/2016.

<sup>8</sup>Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371(10):906-17.

A cette date, la Commission avait évalué les résultats disponibles c'est-à-dire :

- l'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal) ;
- la première analyse intermédiaire de la survie globale (critère de jugement secondaire).

Le laboratoire a déposé une actualisation des données de l'étude FIRST incluant l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire), prévue au protocole.

Le laboratoire a également déposé les études suivantes qui ne seront pas retenues en raison de leurs limites méthodologiques :

- l'étude MM-15 qui a comparé lenalidomide + melphalan + prednisone (MPR), avec ou sans traitement d'entretien par lénalidomide en monothérapie. L'association melphalan + prednisone (MP) est un comparateur obsolète depuis 2008, comme expliqué dans la partie contexte.
- une analyse post-hoc de l'étude FIRST<sup>9</sup>, réalisée dans le sous-groupe des patients insuffisant rénaux (3 sous-groupes selon la clairance de la créatinine) ;
- une analyse exploratoire de l'étude FIRST<sup>10</sup>, réalisée dans le sous-groupe des patients âgés de + 75 ans représentant 35% de l'effectif total ;
- une analyse post-hoc des résultats de qualité de vie de l'étude FIRST<sup>11</sup> ;
- une revue systématique avec méta-analyse<sup>12</sup> qui a comparé l'efficacité des traitements utilisés chez les patients ayant un myélome multiple non éligibles à une greffe et non précédemment traités. Un total 17 études cliniques randomisées a été inclus. L'absence de test d'hétérogénéité dans cette méta-analyse rend l'interprétation des résultats difficiles.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données de l'étude FIRST<sup>8</sup> (analyse principale de la PFS)

Les données d'efficacité du lénalidomide (REVLIMID), associé à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, en traitement de première ligne du myélome multiple chez les patients non éligibles à une greffe sont issues d'une étude de phase III (étude MM-020, IFM 07-01 ou FIRST).

L'étude FIRST est une étude ouverte, randomisée, en trois groupes, qui a comparé l'efficacité de l'association lénalidomide + dexaméthasone administrée selon 2 schémas de traitement (soit jusqu'à la progression de la maladie [groupe Rd], soit pendant un maximum de 72 semaines correspondant à 18 cycles de 28 jours ; [groupe Rd18]) versus l'association melphalan + prednisone + thalidomide (groupe MPT) administrée pendant un maximum de 72 semaines (12 cycles de 42 jours). L'AMM n'a retenu que le schéma posologique du groupe Rd avec une administration du lénalidomide en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie. Seuls ces résultats sont donc présentés.

---

<sup>9</sup> Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M et al. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101 :363-70.

<sup>10</sup> Hulin C, Belch A, Shustik C et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *Clin Oncol* 2016 Jun 20. pii: JCO667295. [Epub ahead of print]

<sup>11</sup> Delforge M, Minuk L, Eisenmann JC, et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015;100 :826-33

<sup>12</sup> Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leukemia and Lymphoma* 2017 : 58(1):153-61



Le plan statistique prévoyait trois analyses et l'inflation du risque alpha a été contrôlée par la méthode de Pocock :

- une analyse de futilité ;
- une analyse finale de la PFS (critère de jugement principal) associée à une analyse intermédiaire de la survie globale (OS). Cette analyse a été réalisée le 24 mai 2013 après la survenue de 950 événements de PFS (progression ou décès) dans l'ensemble des groupes de traitement.
- une analyse finale de l'OS (critère de jugement secondaire) après l'observation de 896 événements (décès) parmi les trois groupes de traitement ou 597 événements répartis entre le groupe Rd et le groupe MPT. L'analyse de la survie globale (ainsi que les autres critères secondaires) était conditionnée par la significativité statistique du critère principal.

Au total, 1 623 patients ont été randomisés dont 535 dans le groupe Rd, 541 dans le groupe Rd18 et 547 dans le groupe MPT. L'âge médian à l'inclusion était de 73 ans et environ un tiers (34,9%) des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Environ 40% des patients inclus étaient atteints d'une maladie au stade ISS III.

L'analyse finale de la survie sans progression (PFS, critère de jugement principal) a été effectuée le 24 mai 2013 après un suivi médian de 37 mois (environ 3 ans). A cette date, la médiane de PFS a été plus longue dans le groupe Rd (25,5 mois) que dans le groupe MPT (21,2 mois), soit une différence absolue de + 4,3 mois (HR=0,72 [0,61- 0,85] ; p=0,00006). La PFS du groupe Rd a été également supérieure à celle du groupe Rd18 avec un gain absolu de + 4,8 mois (25,5 versus 20,7 mois).

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les groupes Rd et MPT : 55,1 mois dans le groupe Rd (IC<sub>95%</sub> [55,1; NE]) versus 48,2 mois dans le groupe MPT (IC<sub>95%</sub> [44,3 ; NE]) avec un p=0,01685 supérieur au seuil requis (0,0096) pour conclure à une différence entre les deux traitements.

Le nombre de patients répondeurs a été plus élevé dans le groupe Rd que dans le groupe MPT : 75% versus 62% (p<0,00001). La durée médiane de la réponse a été 35,0 mois soit près de 3 ans dans le groupe Rd (IC<sub>95%</sub> [27,9 ; 43,4]) versus 22,3 mois soit près de 2 ans dans le groupe MPT (IC<sub>95%</sub> [20,2 ; 24,9]), (p<0,00001). Les données de qualité de vie, peu exploitables dans une étude ouverte, n'ont pas permis de conclure à une différence entre les groupes de traitement.

### **8.1.2 Données de suivi d'efficacité de l'Etude FIRST (analyse finale de l'OS avec un recul > 5,5 ans)**

En mars 2014, une nouvelle analyse intermédiaire non prévue au protocole, a été demandée par l'EMA, pendant la procédure d'évaluation de l'AMM. A cette date, les 2 premières analyses (cf. ci-dessus) prévues au protocole avaient déjà été effectuées et l'ensemble du risque alpha restant devait être dépensé pour l'analyse finale de la survie globale. Pour intégrer cette nouvelle analyse dans le plan statistique, sans compromettre l'intégrité de l'étude clinique, la stratégie de dépense du risque alpha a été modifiée. Le laboratoire a distribué le risque alpha restant pour ces deux analyses (analyse demandée par EMA et analyse finale de la survie globale) par la méthode de Haybittle-Peto. Le seuil de significativité initialement prévu dans le protocole de 1,08% (p=0,0108) a été revu à 1,03% (p=0,0103).

Cette approche est acceptable mais néanmoins discutable, et la Commission aurait privilégié l'utilisation d'une seule et même méthode pour l'ensemble des analyses intermédiaires (i.e. la méthode de Pocock, avec un seuil de significativité de 0,0082).

L'analyse finale, de la survie globale de l'étude FIRST, a été réalisée le 21 janvier 2016, après un suivi médian des patients de 67 mois (> 5,5 ans). Cette analyse a été effectuée, conformément au protocole après la survenue de 906 décès (56% de la population ITT) : 286 décès (286/535 ; 53,5%) dans le groupe Rd et 337 décès (337/541 ; 61,6%) dans le groupe MPT.

A cette date, 52 patients (9,7%) du groupe Rd étaient encore sous traitement et tous les patients des groupes Rd18 et MPT avaient soit interrompu ou terminé les cycles de traitement.

La médiane de survie globale a été de 59,1 mois dans le groupe Rd (IC<sub>95%</sub> [53,9 ; 65,9]) versus 49,1 mois dans le groupe MPT (IC<sub>95%</sub> [44,3 ; 53,5]), soit un gain absolu de +10 mois (p=0,00234).

Ce résultat est significatif au seuil défini par la méthode de Haybittle-Peto (0,0103) ainsi qu'au seuil plus exigeant défini par la méthode de Pocock pour les comparaisons Rd versus MPT. L'expression de la quantité d'effet sous la forme d'un HR dont l'intervalle de confiance est donné à 95% ne serait acceptable que si les valeurs numériques des deux bornes de l'intervalle avaient été calculées en tenant compte du nouveau seuil de significativité considéré.

S'agissant des autres critères, les résultats étaient cohérents avec ceux observés lors de l'analyse principale de la PFS (21 mai 2013) :

- la médiane de PFS a été plus longue dans le groupe Rd (26 mois) que dans le groupe MPT (21,9 mois) (HR=0,69 [0,59;0,79] ; p<0,0001) ;
- la durée médiane de la réponse a été de 31,5 mois dans le groupe Rd versus 22,1 mois dans le groupe MPT ;
- le temps jusqu'au 2<sup>ème</sup> traitement du myélome multiple après l'initiation de la 1<sup>ère</sup> ligne a été de 36,7 mois (soit plus de 3 ans) dans le groupe Rd versus 26,7 mois (soit 2,2 ans) dans le groupe MPT ;
- 55,9% (299/535) des patients du groupe Rd et 69,7% (381/547) des patients du groupe MPT ont reçu un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et le plus fréquemment utilisé a été le bortézomib (59,9% dans le groupe Rd et 44,6% dans le groupe MPT) ;
- aucune actualisation des données de qualité de vie n'était prévue au protocole, le recueil se faisant sur 18 mois.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données de suivi de tolérance de l'étude FIRST

Il s'agit des résultats de l'analyse finale de l'étude FIRST avec un suivi médian de 67 mois (> 5,5 ans), soit 30 mois supplémentaires par rapport aux données analysées par la Commission dans son projet d'avis du 20 janvier 2016. La population de tolérance était de 1 613 patients (532 dans le groupe Rd, 540 dans le groupe Rd18 et 541 dans le groupe MPT).

Au 21 janvier 2016, 52 patients étaient encore traités dans le groupe Rd. A cette date, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 12% dans le groupe Rd et inchangés dans les groupes Rd18 (17,2%) et MPT (13%).

Des événements indésirables de grades 3-4 ont été observés chez 86,3% (459/532) des patients du groupe Rd, 80,2% (433/540) des patients du groupe Rd18 et 88,7% (480/541) des patients du groupe MPT.

Les principaux EI de grades 3 à 4 ont été : neuropathie sensitive périphérique (1,1% sous Rd, 0,4% sous Rd18 et 9,4% sous MPT), neutropénie fébrile (1,1% sous Rd, 3,1% sous Rd18 et 2,6% sous MPT), thrombopénie (9% sous Rd, 8% sous Rd18 et 11,1% dans le groupe MPT), pneumonie (9,2% sous Rd, 8,3% sous Rd18 et 5,7% sous MPT), sepsis (3% sous Rd, 1,5% sous Rd18 et 1,3% sous MPT), thromboses veineuses profondes (5,5% sous Rd, 3,7% sous Rd18 et 2,6% sous MPT), et cataracte (7% sous Rd, 2,6% sous Rd18 et 0,6% sous MPT).

Le pourcentage total de décès a été de 53,4% (284/532) dans le groupe Rd, 52,4% (283/540) dans le groupe Rd18 et de 62,1% (336/541) dans le groupe MPT. Les causes principales de décès ont été (Rd, Rd18 et MPT) :

- le myélome multiple (19,4%, 22,8% et 27,9%),
- les infections comprenant les septicémies, pneumonies et choc septiques (9,2%, 5,7% et 8,5%),
- les affections cardiaques comprenant arrêts cardiaques et insuffisances cardiaques (5,8%, 5,2% et 3,7%).

S'agissant des EI d'intérêt particulier :

- cataractes : 8,5% ont été rapportées dans le groupe Rd versus 2,8% dans le groupe Rd18 et 0,7% dans le groupe MPT, vraisemblablement liées à l'administration de dexaméthasone en continue.

- insuffisances cardiaques : 7,5% dans le groupe Rd versus 4,6% dans le groupe Rd18 et 2,8% dans le groupe MPT
- cancers secondaires primitifs : 192 patients ont développé ce type de cancer, 61 (11,5%) dans le groupe Rd, 60 (11,1%) dans le groupe Rd18 et 71 (13,1%) dans le groupe MPT. Parmi ces 192 patients, 87 étaient toujours en vie. La fréquence des cancers secondaires primitifs invasifs (hémopathies et tumeurs solides) a été de 6,8% (36/532) dans le groupe Rd, 7% (38/540) dans le groupe Rd18 et 8,5% (46/541) dans le groupe MPT. Le délai médian de survenue a été de 47 mois, 19,1 mois et 33,2 mois respectivement dans les groupes Rd, Rd18 et MPT.

### 8.2.2 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR pour le lénalidomide, couvre la période comprise entre le 27 décembre 2014 et le 26 décembre 2015. Ce rapport fait état d'une exposition cumulative estimée à 42 628 patients inclus dans des études cliniques et 463 275 patients exposés à REVLIMID depuis la commercialisation (entre le 27 décembre 2005 et le 26 décembre 2015).

Trois signaux de pharmacovigilance ont été identifiés à partir de la détection de signal : réactivation du virus Epstein-Barr, hypocalcémie grave et hémorragie alvéolaire pulmonaire.

Après analyse, ces signaux ont été réfutés et clos et ne nécessitent pas de mise à jour de l'AMM à ce jour. Cinq cas de grossesses chez des partenaires de patients et un cas d'exposition professionnelle ont été rapportés.

### 8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP mentionne que « les effets indésirables graves observés plus fréquemment ( $\geq 5\%$ ) avec l'association lénalidomide + dexaméthasone à faible dose (Rd et Rd18) qu'avec l'association melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) ont été :

- pneumonie (9,8%) ;
- insuffisance rénale (y compris aiguë) (6,3%).

Les effets indésirables observés plus fréquemment dans les bras Rd ou Rd18 que dans le bras MPT ont été : diarrhée (45,5%), fatigue (32,8%), dorsalgies (32,0%), asthénie (28,2%), insomnies (27,6%), rash (24,3%), perte de l'appétit (23,1%), toux (22,7%), pyrexie (21,4%) et spasmes musculaires (20,5%) ».

### 8.2.4 Données du PGR

Depuis la commercialisation de REVLIMID, le plan de gestion des risques (PGR) prévoit la mise en place de mesures de minimisation des risques en vue de prévenir et / ou gérer les risques identifiés et potentiels liés à son utilisation, principalement le risque tératogène mais également les risques de myélosuppression ou d'événements thromboemboliques par exemple.

#### Données relatives à l'actualisation des risques importants identifiés et potentiels

Les risques importants potentiels ont été mis à jour afin d'inclure les risques de leucémie aiguë myéloïde, de tumeurs malignes à cellules B, de cancers de la peau autres que les mélanomes chez les patients avec un LCM, et le risque de cancers secondaires autres.

#### Données relatives au risque tératogène

Les données cumulatives jusqu'au 30 novembre 2016 fournies par le laboratoire montrent 12 cas de grossesses chez des femmes traités par REVLIMID et 17 grossesses chez des femmes dont le partenaire est traité par REVLIMID. Sur les 12 grossesses sous REVLIMID, 5 ont été signalées dans des essais cliniques et 7 dans le cadre du suivi post-commercialisation. Aucun cas n'a été signalé en France. Il y a eu 3 naissances normales, 2 avortements spontanés et 6 avortements électifs. Une grossesse est toujours en cours. Il n'y a pas eu de malformations congénitales.

Les outils du plan de minimisation des risques encadrant la prescription et la délivrance de REVLIMID sont en cours de mise à jour en France pour tenir compte de cette nouvelle indication.

### Autres données

En plus des activités de pharmacovigilance déjà prévues dans le cadre des autres indications de REVLIMID, à savoir :

- une étude post-autorisation de suivi de la tolérance en cours et une étude de cohorte destinée à évaluer l'incidence des événements thromboemboliques (US) dans l'indication myélome multiple,
- des études de suivi de post-autorisation non interventionnelles européennes en conformité avec ce qui a été demandé par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM dans l'indication « Syndromes Myélodysplasiques (SMD) », destinées :
  - à évaluer la progression en LAM et la survie globale des patients qui ont reçu au moins une dose de lénalidomide (étude prospective CC-5013 MDS-010) chez les patients traités dans l'indication SMD BR del 5q isolée
  - à étudier l'utilisation en pratique courante du lénalidomide dans la prise en charge des SMD (étude prospective CC-5013 MDS-012)
- une étude post-autorisation (RRMCL) non interventionnelle demandée par l'EMA afin de décrire et d'analyser le lien entre le lénalidomide, le risque de poussée tumorale (« tumor flare réaction ») et la charge tumorale, les SPM et les événements thrombo-emboliques.

Une étude post-autorisation non interventionnelle, demandée par l'EMA lors de l'octroi de la nouvelle indication, sera également mise en place. L'étude MM-034 (« Revlimid TNE NDMM Registry ») a pour objectifs principaux d'étudier l'incidence et la mortalité des événements cardiaques chez les patients traités par lénalidomide dans le cadre de l'indication myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Les objectifs secondaires sont d'étudier l'incidence et la mortalité des événements vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques, d'évaluer les dysfonctionnements rénaux et l'incidence et la sévérité des infections chez ces patients. Le début de l'étude est prévu pour 2016. Le rapport final est attendu fin 2026.

### **8.2.5 Autres : Risque de réactivation virale - Lettre aux professionnels de santé<sup>13</sup>**

L'ANSM a publié le 9 novembre 2016 une lettre de recommandation aux professionnels de santé pour alerter sur des cas de réactivation virale en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus de la varicelle et du zona (VHZ), ou le virus de l'hépatite B (VHB). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice sont en cours de mise à jour afin d'intégrer cette nouvelle information de sécurité.

## **08.3 Résumé & discussion**

### **Efficacité**

Dans le cadre de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni une actualisation des données initiales issues de l'étude FIRST, déjà analysée par la Commission dans son projet d'avis du 20/01/2016.

Cette actualisation comprend l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire). L'étude FIRST (MM-020), randomisée en ouvert, a comparé l'efficacité et la tolérance de REVLIMID (lénalidomide) en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie versus le protocole MPT, chez 1 623 patients ayant un myélome multiple non éligibles à une greffe et non préalablement traités.

Les résultats de l'analyse principale, réalisée le 24 mai 2013, après un suivi médian de 3 ans, avaient démontré (projet d'avis du 20/01/2016) :

- une différence statistiquement significative sur la survie sans progression (PFS, critère de jugement principal) en faveur du groupe Rd (HR=0,72 [0,61- 0,85] ; p=0,00006),

---

<sup>13</sup> ANSM- Lettre aux professionnels de santé : lénalidomide (Revlimid®) : nouvelles recommandations importantes relatives à la réactivation virale. Novembre 2016

correspondant à un gain de + 4,3 mois (25,5 mois dans le groupe Rd versus 21,2 mois dans le groupe MPT) ;

- une différence non significative en termes de médiane de survie globale lors de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire prévue au protocole (55,1 mois versus 48,2 mois,  $p=0,01685$  supérieur au seuil initialement fixé de 0,0096 pour conclure à une différence).

L'analyse finale de la survie globale a été réalisée le 21 janvier 2016, 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 2<sup>ème</sup> ligne et 3% (9/299) à 8,9% (34/381) un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne, ce qui limite la quantification de l'apport lié spécifiquement à la première ligne.

Les données actualisées de tolérance de l'étude FIRST ont montré que les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été de même nature et de même fréquence que ceux observés dans l'analyse précédente. 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 EI hématologiques (thrombopénie) et neurologiques (neuropathie sensitive périphérique) dans le groupe MPT et une toxicité digestive (diarrhée) et infectieuse plus fréquente dans le groupe Rd. A noter la mise en évidence de cataracte et de troubles cardiaques plus fréquents dans le groupe Rd.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact de REVLIMID sur la morbi-mortalité. La transposabilité des résultats est acceptable. En conséquence, REVLIMID apporte une réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## 08.4 Programme d'études

- Lymphome du Manteau

Un dossier d'enregistrement a été soumis à l'EMA dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute et/ou réfractaire ». Cette extension est en cours d'instruction par la CT.

- Myélome Multiple

Un dossier d'enregistrement a été soumis à l'EMA dans l'indication « traitement des patients adultes avec un myélome nouvellement diagnostiqué ayant reçu une autogreffe de cellules souches ». Cette demande est basée principalement sur les résultats des deux études suivantes : l'essai IFM 2005-02 et l'essai CALGB 100104. Il s'agit d'études de phase III, multicentriques, contre placebo, évaluant le lénalidomide en maintenance chez des patients avec un myélome nouvellement diagnostiqué ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>14</sup>

---

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

### Patients symptomatiques

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).

Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans<sup>7</sup>.

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.

Bendamustine plus prednisone est un autre schéma qui est également approuvé par l'EMA chez les patients présentant une neuropathie clinique au moment du diagnostic excluant l'utilisation de thalidomide selon le schéma MPT ou bortézomib selon le schéma VMP.

### Place de REVLIMID

**REVLIMID, administré en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, représente une nouvelle 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. Dans ce contexte et d'après avis d'experts français, le choix de l'utilisation du protocole Rd ou du protocole MPV pourrait se faire en fonction du profil de tolérance des patients.**

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. Il est rappelé que le lénalidomide est structurellement proche du thalidomide. 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).

---

<sup>14</sup> Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 (Suppl 6):vi133-7.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie. Il est insuffisant dans le cadre de son administration en association avec le melphalan et la prednisone.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients adultes non éligibles à une greffe dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple qui est une maladie évolutive qui engage le pronostic vital ;
- du nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome qui a été estimé à environ 4 900 patients en France en 2012 ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe ;
- de l'impact sur la morbi-mortalité de REVLIMID dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie (gain absolu de +4,3 mois en survie sans progression et de +10 mois en survie globale dans un contexte où 50 à 70% des patients avaient reçu un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne) ;  
REVLIMID, en association à la dexaméthasone jusqu'à progression, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVLIMID dans l'extension d'indication « traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe » est :

- **important** dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.
- **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.

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu du gain de 4,3 mois en survie sans progression (médiane de 25,5 mois versus 21,2 mois) avec un impact sur la survie globale (médiane de 59,1 mois versus 49,1 mois) avec l'association REVLIMID + dexaméthasone jusqu'à progression par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide), la Commission considère que REVLIMID, en association avec la dexaméthasone jusqu'à progression, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**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.

## 010.3 Population cible

La population cible de REVLIMID dans cette extension d'indication est constituée des patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à la greffe.

En 2012, en France, 4 888 nouveaux cas de myélome multiple auraient été diagnostiqués<sup>3</sup>. Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15<sup>15</sup> et 20%<sup>16</sup>, soit 3 910 à 4 155 patients nécessiteraient un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Le pourcentage de patients non éligibles à la greffe en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement est de 60<sup>17</sup> à 68%<sup>18</sup>, soit 2 650 à 2 825 patients.

La population cible de REVLIMID dans cette extension d'indication peut être estimée à **2 650 à 2 825 patients par an**.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe uniquement dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.**

### ► Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>15</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

<sup>16</sup> He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1

<sup>17</sup> EPAR REVLIMID 2015

<sup>18</sup> Etude observationnelle nommée MyMOSA fournie par la firme