

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 novembre 2014

### REVLIMID 2,5 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 275 945 6 4)

B/21 (CIP : 34009 275 639 2 8)

### REVLIMID 5 mg, gélule

B/7 (CIP : 34009 275 946 2 5)

B/21 (CIP : 34009 381 022 5 3)

### REVLIMID 10 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 381 023 1 4)

Laboratoire CELGENE

DCI	lénalidomide
Code ATC (2014)	L04AX04 (immunosuppresseur)
Motif de l'examen	<b>Inscription pour REVLIMID 2,5 mg et REVLIMID 5 mg (boite de 7) Extension d'indication pour REVLIMID 5 mg (boite de 21) et REVLIMID 10 mg</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« REVLIMID est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée (del 5q), lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>REVLIMID apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Au vu des données cliniques et des recommandations disponibles, REVLIMID est une alternative à la transfusion dans le traitement des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale : 14 juin 2007 (procédure centralisée)</p> <p>Dans les syndromes myélodysplasiques de risque faible à délétion 5q :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ATU nominative du 1<sup>er</sup> mars au 14 septembre 2007</li><li>- AMM (extension d'indication) : 13 juin 2013</li></ul> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Etudes post-AMM de suivi de la tolérance</li><li>- Plan de gestion des risques (PGR)</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament orphelin (date de désignation : 8 mars 2004)</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière</p>

Classification ATC	<p>2014</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L04 Immunomodulateurs</p> <p>L04A Immunomodulateurs</p> <p>L04AX Autres immunomodulateurs</p> <p>L04AX04 lénalidomide</p>
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

Le lénalidomide (REVLIMID) est un immunomodulateur aux propriétés anti-néoplasiques, anti-angiogènes et pro-érythropoïétiques. Dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) avec délétion 5q, le lénalidomide agit notamment en augmentant l'apoptose des cellules mutées.

L'AMM initiale de REVLIMID 5, 10, 15 et 25 mg était limitée au traitement du myélome multiple, en association à la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Dans cette indication, la Commission a qualifié le SMR d'important et l'ASMR de modérée (niveau III) lors de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (avis de la CT du 10 octobre 2007) ; elle a confirmé cette appréciation lors de la réévaluation en raison du risque survenue de cancers secondaires (auto-saisine de la CT, avis du 6 juin 2012).

Le présent avis concerne une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités :

- des spécialités REVLIMID 5 mg et 10 mg dans l'extension d'indication : traitement des SMD à risque faible ou intermédiaire-1 avec délétion 5q isolée ;
- d'un nouveau dosage de REVLIMID à 2,5 mg dans cette extension d'indication.

Cette extension d'indication valide un usage établi de REVLIMID depuis 2008 dans le traitement des SMD à risque faible ou intermédiaire-1 avec délétion 5q.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES (EXTRAIT DU RCP)

### « Myélome multiple

REVLIMID est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes 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. »

## 04 POSOLOGIE (EXTRAIT DU RCP)

### « Syndromes myélodysplasiques

Le traitement par lénalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) est  $< 0,5 \times 10^9/L$  et/ou si la numération plaquettaire est  $< 25 \times 10^9/L$ .

#### Posologie recommandée

La dose initiale recommandée est de **10 mg de lénalidomide par voie orale une fois par jour des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours**. La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4).

#### Ajustements de la posologie recommandés en cours de traitement et de reprise du traitement

Il est recommandé d'ajuster la posologie, comme indiqué ci-dessous, pour prendre en charge les neutropénies ou thrombopénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lénalidomide.

#### - Paliers de réduction de la posologie

Dose initiale	10 mg une fois par jour des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose 1	5,0 mg une fois par jour des jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose 2	2,5 mg une fois par jour des jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours
Palier de dose 3	2,5 mg un jour sur deux des jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours

Chez les patients traités à la dose initiale de 10 mg et présentant une thrombopénie ou une neutropénie :

#### - Thrombopénie

Numération plaquettaire	Action recommandée
Chute $< 25 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide
Retour entre $\geq 25 \times 10^9/L$ et $< 50 \times 10^9/L$ au moins à 2 reprises pendant $\geq 7$ jours ou quand la récupération du taux de plaquettes est $\geq 50 \times 10^9/L$ à tout moment	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose 1, 2 ou 3)

#### - Neutropénie

Numération des neutrophiles	Action recommandée
Chute $< 0,5 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement par lénalidomide
Retour entre $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Reprendre le lénalidomide à la dose immédiatement inférieure (palier de dose 1, 2 ou 3)

#### Chez les patients présentant d'autres toxicités

En cas d'autres toxicités de grade 3 ou 4 jugées comme étant liées au lénalidomide, le traitement doit être interrompu et repris à la dose immédiatement inférieure quand la toxicité a atteint un grade  $\leq 2$  et selon l'appréciation du médecin.

Il convient d'envisager d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement par le lénalidomide en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le lénalidomide doit être suspendu en cas d'angio-oedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliative ou bulleuse ou de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions.

#### Arrêt du traitement par le lénalidomide

Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté chez les patients ne présentant pas au moins une réponse érythroïde mineure dans les 4 mois suivant l'instauration du traitement, démontrée par une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels ou, en l'absence de transfusions, par une augmentation de 1 g/dl du taux d'hémoglobine. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire).

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Ils sont secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie dans 15 à 20 % des cas. Les SMD évoluent vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas<sup>1</sup>.

Une classification pronostique internationale (IPSS, *International Prognosis Scoring System*), proposée en 1997, a été établie pour évaluer la gravité et orienter la prise en charge des SMD. L'IPSS classe et associe aux différents types de SMD, une approximation de la médiane de survie et du risque de progression en LAM, en fonction du nombre des cytopénies, du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques. Selon cette classification les SMD sont divisés en :

- SMD dits de **bas risque** (BR) :
  - o groupe dit de risque **faible** : survie médiane de 5,7 ans
  - o groupe dit **intermédiaire 1** : survie médiane de 3,5 ans
- SMD dits de haut risque (HR) :
  - o groupe dit intermédiaire 2 : survie médiane de 1,2 ans
  - o groupe dit de risque élevé : survie médiane de 0,4 ans

L'identification du besoin transfusionnel comme facteur de risque de progression et de réduction de la survie a conduit à réviser en 2012 les critères d'évaluation du score pronostique IPSS qui prend désormais en compte la profondeur de l'anémie notamment (score IPSS-R).

Les **SMD de bas risque associé à une délétion 5q** (SMD BR del 5q) représentent environ 10 % des SMD. Il touche des sujets plus jeunes (âge médian de 68 ans), majoritairement de sexe féminin (66 %) ; il se manifeste généralement par une anémie, répondant mal aux érythropoïétines (EPO), nécessitant des transfusions sanguines dès le diagnostic pour 40 % des patients ou dans l'année qui suit pour la plupart des patients. Dans 65 % des cas la délétion 5q est **isolée** (c'est-à-dire non accompagnée d'autres anomalies cytogénétiques), signe de meilleur pronostic malgré une évolution en LAM dans 20 % des cas à 5 ans.

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients atteints de SMD de haut risque de moins de 65-70 ans.

La prise en charge des SMD BR vise à corriger les cytopénies (l'anémie majoritairement)<sup>1</sup> :

- Abstention thérapeutique lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;
- Traitement par EPO lorsque l'anémie devient symptomatique ;

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée. « Insuffisances médullaires et autre cytopénies chroniques. Syndromes myélodysplasiques. Janvier 2008. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem\\_syndrome\\_myelo\\_version\\_web\\_2008\\_05\\_20\\_8\\_32\\_46\\_696.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_version_web_2008_05_20_8_32_46_696.pdf)

- Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques.

Depuis 2008, pour les SMD BR del 5q, le lénalidomide est une alternative à la transfusion recommandée par la HAS<sup>1</sup> et les sociétés savantes<sup>2,3</sup>, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

À ce stade de la prise en charge du SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une délétion 5q isolée, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée.

### 06.2 Autres technologies de santé

A ce stade de la prise en charge, la seule alternative au lénalidomide est la transfusion de concentrés de globules rouges.

#### ► Conclusion

**Le comparateur cliniquement pertinent de REVLIMID est la transfusion de concentrés de globules rouges.**

**Aucun produit ne dispose d'une AMM dans le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une délétion 5q isolée.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indication	Oui/Non	Population
Australie	15/04/2010	Anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD BR del 5q associé ou non à d'autres anomalies cytogénétiques	Oui	Indication de l'AMM
Canada	06/06/2013		Oui (sauf une région)	
Etats-Unis	27/12/2005	SMD del 5q	Oui	
Japon	20/08/2010		Oui	
Allemagne	13/06/2013	Anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD BR del 5q <u>isolée</u>	Oui	
Royaume-Uni				
Italie				

<sup>2</sup> Groupe Francophone des Myélodysplasies. Consensus français sur les syndromes myélodysplasique : diagnostic, classifications, traitement. Juillet 2008. [http://www.gfmgroup.org/recommandation/recommandation\\_20081114170733.pdf](http://www.gfmgroup.org/recommandation/recommandation_20081114170733.pdf)

<sup>3</sup> Société Française d'hématologie. Référentiel 2009.

[http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf)

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cet examen, les données cliniques présentées par le laboratoire concernent uniquement le traitement des patients ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD BR del 5q.

### 08.1 Efficacité

L'efficacité de REVLIMID a été évaluée dans deux études cliniques principales menées chez des patients ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD BR del 5q, avec ou sans autres anomalies cytogénétiques :

- une **étude de phase II (étude MDS-003)**<sup>4</sup> non comparative, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par 10 mg de lénalidomide ;
- une **étude de phase III (étude MDS-004)**<sup>5</sup>, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par 5 ou 10 mg de lénalidomide versus placebo.

Il est à noter que le schéma thérapeutique optimal (dose de 5 ou 10 mg par jour et administration par cycles de 21/28 jours ou en continue) du lénalidomide dans le traitement des SMD BR del 5q n'a pas été déterminé avant la réalisation de l'étude de phase III, MDS-004. Cependant, les résultats disponibles semblent en faveur d'un traitement à la dose de 10 mg par jour (posologie retenue dans l'AMM).

#### 8.1.1 Etude de phase II : MDS-003<sup>4</sup>

##### Objectif :

L'étude de phase II, MDS-003, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du lénalidomide pour parvenir à une amélioration hématopoïétique chez des patients atteints de SMD BR del 5q.

##### Méthode :

Il s'agit d'une étude non comparative, réalisée en ouvert aux Etats-Unis et en Allemagne entre juillet 2003 et août 2008.

##### Population de l'étude :

Les patients atteints de SMD de bas risque<sup>6</sup> associé à une délétion 5q31-33 avec ou sans autres anomalies cytogénétiques, ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle<sup>7</sup>, pouvaient être inclus dans cette étude. Les patients ayant une neutropénie sévère (< 500/mm<sup>3</sup>), une thrombopénie sévère (<50 000/mm<sup>3</sup>), une leucémie myéloïde chronique ou une hypersensibilité connue à thalidomide étaient exclus.

##### Traitement :

Les patients ont reçu 10 mg par jour de lénalidomide par voie orale, de façon cyclique (21 jours sur 28, correspondant à la posologie de l'AMM) ou continue. Des ajustements posologiques ont été prévus en cas d'effets indésirables. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, apparition d'effets indésirables imposant l'arrêt ou jusqu'à la fin de l'étude.

Des transfusions de CGR ont été réalisées à raison de 2 unités en cas de symptômes cardiovasculaires ou de taux d'hématocrite < 25 %, 3 unités pour un taux d'hématocrite < 21 % et

<sup>4</sup> List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. New England Journal of Medicine 2006;355:1456-65.

<sup>5</sup> Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D et col. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependant patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011;118:3765-76.

<sup>6</sup> Selon la classification pronostique internationale IPSS

<sup>7</sup> Définie par une anémie nécessitant une transfusion d'au moins 2 unités de CGR toutes les 8 semaines

4 unités pour un taux d'hématocrite < 18 %. Les facteurs de croissance des lignées myéloïdes (G-CSF, *Granulocyte-colony stimulating factor*) ont pu être utilisés en cas de neutropénie.

#### Critères de jugement :

Le critère principal de jugement a été l'indépendance transfusionnelle de CGR pendant au moins 56 jours (soit 8 semaines) consécutifs<sup>8</sup>, associée à une augmentation d'au moins 1g/dL du taux d'hémoglobine. Les principaux critères secondaires de jugement ont été le délai d'apparition, le maintien et la durée de l'indépendance transfusionnelle, la variation du taux d'hémoglobine ainsi que la réponse cytogénétique.

#### Analyse statistique :

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 30 puis étendu à 90 patients pour permettre d'obtenir des données de sécurité suffisantes et d'améliorer la précision des estimations des critères d'efficacité.

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter Modifiée (MITT), incluant les sujets dont le diagnostic avait été confirmé par une évaluation hématologique et cytologique centralisée, ayant reçu au moins 2 transfusions de CGR au cours de chacune des deux périodes de 8 semaines précédant l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de lénalidomide. Une analyse sur la population en Intention de Traiter (ITT) a également été réalisée.

#### Résultats :

Au total, 148 patients ont été inclus : 46 traités par cycle de 21 jours tous les 28 jours et 102 traités en continu. Lors de l'inclusion dans l'étude, l'âge médian des patients était de 71 ans [37 à 95 ans] et la durée médiane du SMD était de 2,5 ans [0,1 à 20,7 ans] ; les deux tiers des patients étaient des femmes. Selon la classification IPSS, 120 (81 %) patients avaient un SMD de bas risque, 8 (5 %) patients un SMD de haut risque et 20 (14 %) patients un SMD de risque non déterminé. Tous les patients avaient une délétion 5q : isolée pour 110 (74 %) patients, associée à une autre anomalie cytogénétique pour 25 (17 %) patients ou associée à plus d'une autre anomalie cytogénétique pour 12 (8 %) patients. La plupart des patients (73 %) avaient reçu antérieurement des agents stimulant l'érythropoïèse. De même, une majorité (71 %) avaient reçu au moins 4 unités de CGR au cours des 8 semaines précédant l'inclusion.

Tous les patients inclus ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude après une durée médiane de participation de 67 semaines [1 à 253 semaines]. La majorité (77 %) des patients a été traitée pendant au moins 6 mois et 40 % pendant au moins 2 ans. La principale cause d'arrêt du lénalidomide a été l'absence d'effet thérapeutique (35 % des cas).

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude MDS-003 sont présentés dans le tableau 1 : ils ont été similaires pour les analyses en ITT et MITT. Dans l'analyse ITT, le pourcentage de patients indépendants de transfusion pendant au moins 56 jours a été de 65,5 % (IC 95 % : [57,3 ; 73,2]). Le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,1 semaines. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle a été de 114,4 semaines. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine a été de 5,6 g/dL. Une réponse cytogénétique (majeure ou mineure) a été observée chez 71,6 % des patients.

---

<sup>8</sup> Conformément à l'IWG (*International Myelodysplastic Syndrome Working Group*) qui définit une réponse majeure par une indépendance transfusionnelle d'une durée d'au moins 56 jours (2 mois).



**Tableau 1 : Etude MDS-003 – Principaux résultats d'efficacité (population MITT et ITT)**

		Population MITT	Population ITT
<b>Indépendance transfusionnelle <math>\geq</math> 56j</b>	<b>n</b> <b>Nb d'indépendance transfusionnelle (%)</b> <b>IC 95 %</b>	<b>94</b> <b>59 (62,8)</b> <b>[52,2 ; 72,5]</b>	<b>148</b> <b>97 (65,5)</b> <b>[57,3 ; 73,2]</b>
Délai d'apparition de l'indépendance transfusionnelle (semaines)	n médiane moyenne (écart-type) min ; max	59 6,2 (6,89) 0,3 ; 49,0	97 4,1 5,5 (6,56) 0,3 ; 49,0
Maintien de l'indépendance transfusionnelle	n Nb de récurrences (%) <sup>*</sup> Nb de maintien (%)	59 35 (59,3) 24 (40,7)	97 57 (58,8) 40 (41,2)
Durée de l'indépendance transfusionnelle (semaines)	médiane IC 95 %	97,0 [52,9 ; 191,9]	114,4 [78,4 ; 153,7]
Variation du taux d'hémoglobine (g/dL)	n médiane moyenne (écart-type) min ; max	59 5,9 6,1 (1,92) 2,2 ; 11,4	97 5,6 6,1 (4,04) 2,2 ; 40,7
Réponse cytogénétique	n Nb de réponses majeures (%) Nb de réponses mineures (%)	52 18 (34,6) 20 (38,5)	88 36 (40,9) 27 (30,7)

\* recours à la transfusion après une réponse

## 8.1.2 Etude de phase III : MDS-004<sup>5</sup>

### **Objectif :**

L'étude de phase III, MDS-004, avait pour objectif principal de comparer l'efficacité du lénalidomide à la dose de 5 ou 10 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de SMD BR del 5q.

### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, réalisée en double aveugle, principalement en Europe, entre juillet 2005 et juin 2010.

### **Population de l'étude :**

Les patients atteints de SMD de bas risque<sup>6</sup> associé à une délétion 5q31 avec ou sans autres anomalies cytogénétiques confirmée par une évaluation centralisée, ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle<sup>9</sup>, pouvaient être inclus dans cette étude. Les patients ayant une neutropénie sévère ( $< 500/\text{mm}^3$ ), une thrombopénie sévère ( $< 25\ 000/\text{mm}^3$ ), une leucémie myéloïde chronique ou une hypersensibilité connue à thalidomide étaient exclus.

### **Traitement :**

Après une phase de pré-inclusion pouvant durer 8 semaines destinée à vérifier les critères d'inclusion, les patients ont été randomisés en trois groupes selon un ratio 1 : 1 : 1 pour recevoir :

- lénalidomide 10 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivi de 7 jours de placebo, par cycle de 28 jours (posologie de l'AMM) ;
- lénalidomide 5 mg par jour en continu ;
- placebo en continu.

La réponse au traitement a été évaluée après 16 semaines :

- en cas de réponse érythroïde au moins mineure<sup>10</sup>, le traitement a été poursuivi en double aveugle ;
- en l'absence de réponse érythroïde au moins mineure ou de progression, l'aveugle a été levé et le traitement a été modifié :

<sup>9</sup> Définie par une anémie nécessitant au moins une transfusion tous les 56 jours au cours des 4 mois précédents l'étude

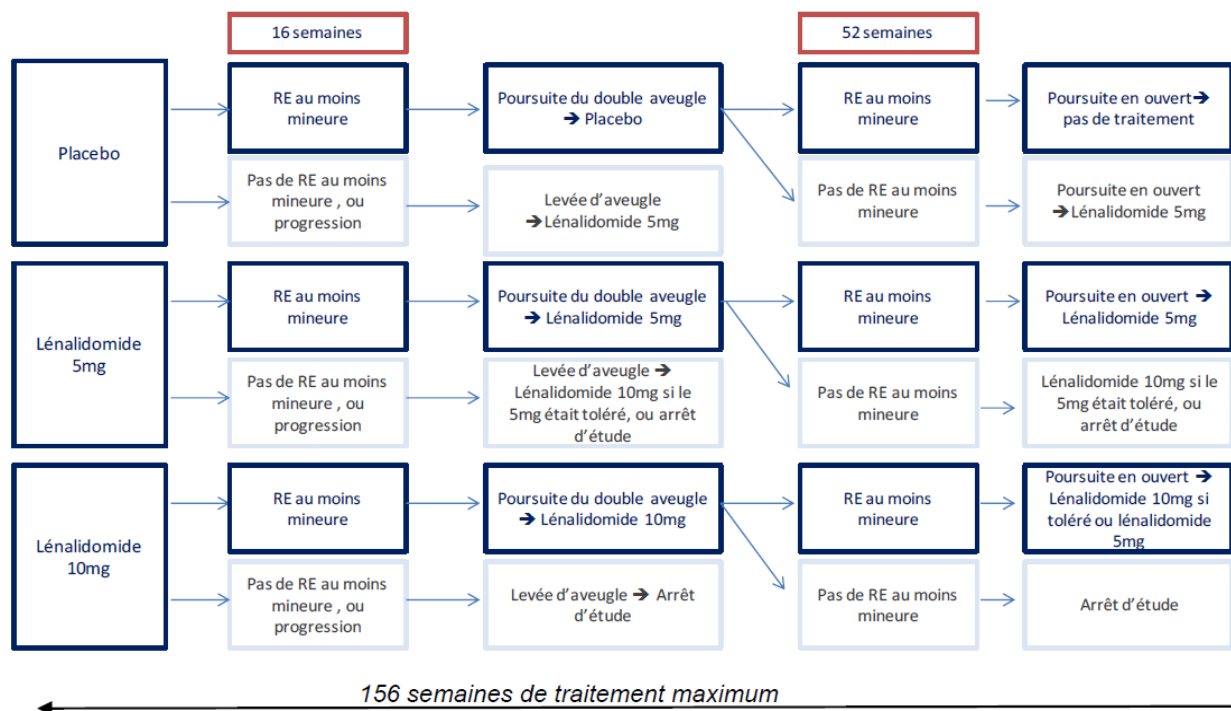
<sup>10</sup> Définie selon les critères de l'IWG (*International Myelodysplastic Syndrome Working Group*) par une réduction de 50 % des besoins transfusionnels.

- les patients du groupe placebo ont pu recevoir du lénalidomide 5mg ;
- les patients du groupe lénalidomide 5mg n'ayant pas d'effets indésirables ont pu augmenter la dose de lénalidomide à 10 mg/jour pendant 21 jours/28 ;
- les patients du groupe lénalidomide 10mg ont arrêté l'étude.

Après 52 semaines, l'essai a été poursuivi en ouvert jusqu'à 156 semaines (Figure 1).

Le traitement a été arrêté en cas de progression de la maladie ou d'apparition d'effets indésirables incompatibles avec sa poursuite. Des ajustements posologiques ont été prévus en cas d'effets indésirables. Les facteurs de croissance des lignées myéloïdes ont pu être utilisés en cas de neutropénie.

**Figure 1 : Schéma de l'étude MDS-004**



RE : réponse érythroïde ; Progression : rechute après une réponse érythroïde au moins mineure

#### Critères de jugement :

Le critère principal de jugement a été l'indépendance transfusionnelle de CGR pendant au moins 182 jours (soit 26 semaines ou 6 mois) consécutifs, associée à une augmentation d'au moins 1g/dL du taux d'hémoglobine, au cours de la période en double aveugle (52 semaines).

Les principaux critères secondaires de jugement ont été :

- la réponse érythroïde mineure ;
- le délai d'apparition de l'indépendance transfusionnelle ;
- la durée de l'indépendance transfusionnelle ;
- la variation du taux d'hémoglobine ;
- la réponse cytogénétique ;
- la qualité de vie<sup>11</sup> ;
- la survie globale.

<sup>11</sup> L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée grâce à l'échelle FACT-An (*Functional Assessment of Cancer Therapy- Anemia*) dont les 47 items issues des échelles FACT-Général et FACT-anémie visent à mesurer les domaines physique, social, émotionnel et fonctionnel ainsi que les conséquences de l'anémie ; chaque item du score FACT-An est coté de 0 à 4 points et le score global peut varier de 0 à 188 points.

### Analyse statistique :

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en MITT, incluant les sujets randomisés dont le diagnostic avait été confirmé par une évaluation hématologique et cytologique centralisée, ayant reçu au moins 2 transfusions de CGR au cours de chacune des deux périodes de 8 semaines précédant l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de lénalidomide. Une analyse sur la population en ITT a également été réalisée.

En posant l'hypothèse de 40 % d'indépendance transfusionnelle dans les groupes lénalidomide et de 10 % dans le groupe placebo, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 45 dans chaque groupe (population en MITT), pour une puissance de 80 % et un risque  $\alpha$  de 5 %.

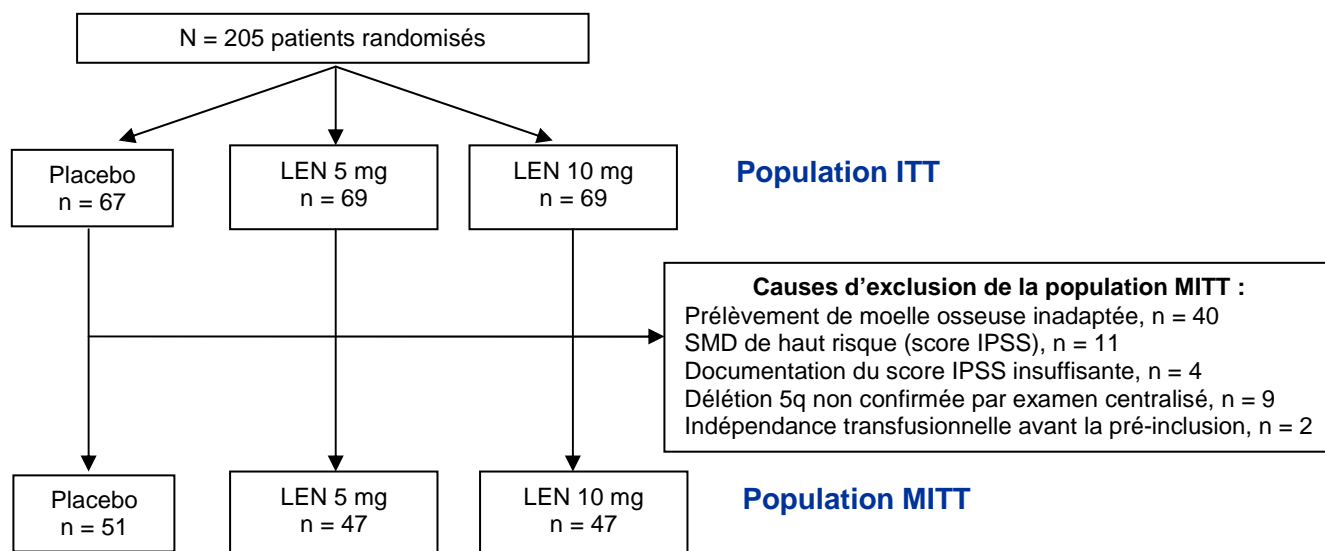
Pour l'analyse du critère principal de jugement, les patients ayant arrêté la phase en double aveugle à la 16<sup>ème</sup> semaine en raison de l'absence de réponse ont été comptabilisés comme des échecs.

Des analyses en sous-groupes ont été prévues, en particulier en fonction du statut isolé ou non de la délétion 5q.

### Résultats :

Un total de 263 patients a été pré-inclus, parmi lesquels 205 ont été randomisés : 69 pour recevoir lénalidomide 10 mg, 69 pour recevoir lénalidomide 5 mg et 67 pour recevoir un placebo. Lors de l'inclusion dans l'étude, l'âge médian des patients était de 68 ans [36 à 86 ans] et la durée médiane du SMD était de 2,6 ans [0,2 à 29,2 ans] ; les trois quarts des patients étaient des femmes. Selon la classification IPSS, 144 (70 %) patients avaient un SMD de bas risque, 11 (5 %) patients un SMD de haut risque et 50 (24 %) patients un SMD de risque non déterminé. La plupart des patients (93 %) avaient une délétion 5q31-33 : isolée pour 135 (66 %) patients, associée à une autre anomalie cytogénétique pour 38 (19 %) patients ou associée à plus d'une autre anomalie cytogénétique pour 17 (8 %) patients. La moitié des patients avaient une anémie réfractaire (classification FAB) et le besoin transfusionnel médian en globules rouges était de 6,0 unités par période de 8 semaines. Plus de la moitié des patients (53 %) avaient reçu antérieurement des agents stimulant l'érythropoïèse.

**Figure 2 : Populations de l'étude MDS-004**



LEN : lénalidomide

La durée médiane de traitement en double aveugle a été de 16 semaines dans le groupe placebo, 18 semaines dans le groupe lénalidomide 5 mg et 50 semaines dans le groupe lénalidomide 10 mg. La principale cause d'arrêt du traitement au cours de la phase de double aveugle a été l'absence d'effet thérapeutique : 88 % (59/67) des patients du groupe placebo, 51 % (35/69) des patients du groupe lénalidomide 5 mg et 28 % (19/69) du groupe lénalidomide 10 mg. Parmi les

patients traités initialement par placebo, 84 % (56/67) ont poursuivi le traitement en ouvert par légalidomide 5 mg à partir de la 16<sup>ème</sup> semaine.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude MDS-004 sont présentés dans le tableau 2 : ils ont été similaires pour les analyses en ITT et MITT. Ils sont présentés pour le dosage légalidomide 10 mg (posologie de l'AMM) versus placebo, le dosage à 5 mg étant réservé aux adaptations posologiques.

Dans l'analyse ITT, le pourcentage de patients indépendants de la transfusion pendant au moins 182 jours a été significativement plus élevé avec le légalidomide 10 mg qu'avec le placebo (55,1 % versus 6,0 %,  $p < 0,001$ ).

Le pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse érythroïde mineure a été de 71,0 % dans le groupe légalidomide 10 mg versus 23,9 % dans le groupe placebo. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement lors de l'analyse principale mais a été estimée à 2 ans chez les patients traités par légalidomide 10 mg ayant obtenu une indépendance transfusionnelle pendant au moins 182 jours. Dans le groupe légalidomide 10 mg, le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,3 semaines.

L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine a été de 6,4 g/dL. Une réponse cytogénétique majeure a été observée chez 30,0 % des patients. Chez les 47 patients porteurs d'une délétion 5q isolée, 27 patients (57,4 %) ont été indépendants de transfusion pendant au moins 182 jours.

**Tableau 2 : Etude MDS-004 – Principaux résultats d'efficacité (population MITT et ITT)**

	n	Population MITT		Population ITT		p
		placebo	LEN 10 mg	placebo	LEN 10 mg	
<b>Indépendance transfusionnelle ≥ 182j</b>	<b>Nb d'indépendance transfusionnelle (%)</b>	<b>51</b>	<b>41</b>	<b>67</b>	<b>69</b>	<b>&lt; 0.001</b>
		<b>3 (5,9)</b>	<b>23 (56,1)</b>	<b>4 (6,0)</b>	<b>38 (55,1)</b>	
	<b>IC 95 %</b>	<b>[1,2 ; 16,2]</b>	<b>[39,7 ; 71,5]</b>	<b>[1,7 ; 14,6]</b>	<b>[42,6 ; 67,1]</b>	
Délai d'apparition de l'indépendance transfusionnelle (semaines)	n	3	23	4	38	-
	Médiane (estimation à 2 ans)	0,3	4,3	0,3	4,3	
	moyenne (écart-type) min ; max	8,2 (13,77) 0,3 ; 24,1	4,5 (4,03) 0,3 ; 14,7	6,3 (11,93) 0,3 ; 24,1	5,1 (3,74) 0,3 ; 14,7	
Variation du taux d'hémoglobine (g/dL)	n	4	25	5	42	-
	médiane	2,3	6,3	2,6	6,4	
	moyenne (écart-type) min ; max	2,6 (1,28) 1,5 ; 4,4	5,8 (2,06) 1,8 ; 10,0	2,1 (0,57) 1,5 ; 4,4	6,1 (1,81) 1,8 ; 10,0	
Réponse cytogénétique	n	41	40	40	50	-
	Nb de réponses majeures (%)	0	10 (24,4)	0	15 (30,0)	
	Nb de réponses mineures (%)	0	7 (17,1)	0	12 (24,0)	

Aucune différence significative de survie globale n'a été observée entre les différents groupes après 52 semaines de traitement, sachant que 84 % (56/67) des patients initialement traités par placebo ont été traités par légalidomide 5 mg à partir de la 16<sup>ème</sup> semaine.

Le score de qualité de vie après 12 semaines de traitement a augmenté de 5,8 points dans le groupe légalidomide 10 mg alors qu'il a baissé de 2,5 points dans le groupe placebo ( $p < 0,05$ ).

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données des études cliniques

Le profil de tolérance de REVLIMID dans le traitement des patients atteints de SMD BR del 5q a été évalué au cours de l'étude de phase II, MDS-003 et de sa prolongation de suivi dans le cadre de l'étude MDS-009 ainsi que dans l'étude de phase III, MDS-004.

#### **Principaux évènements indésirables :**

##### Etudes MDS-003 et MDS-009 :

Tous les patients inclus (148) ont eu au moins un évènement indésirable dont 143 patients (97 %) pour lesquels un évènement était imputable au traitement. Les évènements indésirables les plus fréquents ont été : neutropénies (66 %), thrombopénies (65 %), diarrhées (60 %) et prurits (45 %).

Au moins un évènement indésirable de grade 3-4 a été observé chez 140 (95 %) patients ; les plus fréquents ont été les neutropénies (65 %), les thrombopénies (55 %) et les anémies (16 %).

La survenue d'un évènement indésirable a conduit à diminuer la posologie ou interrompre le traitement chez 131 patients (89 %) et à arrêter le traitement chez 47 patients 32 %. Au total, 20 (14 %) patients sont décédés pendant la période de traitement ou au cours des 30 jours suivants et 81 (55 %) patients pendant la période de suivi (suivi médian de 2,8 ans). La principale cause de décès a été l'évolution de la maladie (21 % des décès) : 16 % suite à une LAM et 5 % suite à la progression du SMD.

##### Etude MDS-004 :

L'ensemble des 205 patients randomisé, a reçu au moins une dose de lénalidomide au cours de l'étude. Concernant les 16 premières semaines de la phase double aveugle, au moins un évènement indésirable a été observé chez tous les patients des groupes lénalidomide (69 patients dans le groupe 5 mg et 69 patients dans le groupe 10 mg) et chez 96 % des 67 patients du groupe placebo. Au cours de cette période, les évènements indésirables les plus fréquents dans le groupe traité par lénalidomide 10 mg par rapport au groupe placebo ont été : neutropénies (75 % vs 18 %), thrombopénies (45 % vs 3 %), diarrhées (26 % vs 18 %), constipations (16 % vs 6 %), nausées (17 % vs 8 %), prurits (25 % vs 3 %), éruptions cutanées (13 % vs 2 %), fatigues (16 % vs 8 %) et crampes musculaires (13 % vs 8 %).

Au moins un évènement indésirable de grade 3-4 a été observé chez 90 % des patients traités par lénalidomide 10 mg contre 42 % des patients du groupe placebo ; les plus fréquents ont été les neutropénies (74 % vs 15 %) et les thrombopénies (36 % vs 2 %).

En considérant la durée totale de l'étude, la plupart des évènements indésirables dans les groupes lénalidomide ont été observés au cours des 4 premiers cycles de traitement et en particulier pendant les 2 premiers cycles de traitements (16 premières semaines).

La survenue d'un évènement indésirable a conduit à arrêter le traitement par lénalidomide 10 mg chez 19 % des patients. Au total, 101 (49 %) décès sont survenus au cours de l'étude, la plupart (90 %) plus de 30 jours après l'arrêt du traitement.

#### **Risques particuliers :**

##### Cancers secondaires :

Parmi les 652 patients atteints de SMD ayant été exposés à au moins une dose de lénalidomide au cours des études cliniques, 596 ont été inclus pour évaluer le risque de cancers secondaires primitifs. Au total, 29 des 596 patients (4,9 %) ont eu un second cancer, invasif chez 2,9 % des patients et non invasif chez 2,2 % d'entre eux. Il est à noter que les transformations en LAM correspondent à la progression naturelle de la maladie et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des seconds cancers primitifs.

Une analyse combinée des études MDS-003 et MDS-004 a montré que l'incidence de survenue d'un second cancer était comparable entre les patients traités moins de 2 ans (2,37/100 années-patient) et les patients traités 2 ans ou plus (1,03/100 années-patient). De même l'incidence de survenue d'un second cancer invasif a été comparable chez les patients traités moins de 1 an (2,96/100 années-patient) et chez ceux traités 1 an ou plus (1,14/100 années-patient). Au total,



l'incidence globale de survenue d'un cancer invasif observée chez les patients traités par le lénalidomide (1,68/100 années-patient) a été comparable à celle observée dans la population générale (environ 2,1/100 années- patient).

#### Progression en LAM :

Les progressions en LAM ont été analysées chez les patients de l'étude de MDS-003 ayant bénéficié d'un suivi complémentaire dans le cadre de l'étude MDS-009 et chez les patients de l'étude de phase III, MDS-004. Une analyse combinée des patients des deux essais et une comparaison aux données d'un registre ont également été réalisées.

Avec un recul médian d'environ 3 ans, le risque cumulé à 2 ans de progression en LAM a été de 17 % dans les deux études MDS-003 et MDS-004.

Dans ces études, le risque cumulé à 2 ans a été de 8,3 % à 10,7 % et le risque à 5 ans de 25,4% à 33,5% chez les patients ayant obtenu une indépendance transfusionnelle ou une réponse cytogénétique. Ce risque a été deux à trois fois supérieur chez les patients n'ayant pas obtenu d'indépendance transfusionnelle ou de réponse cytogénétique.

L'analyse combinée des deux études a montré que le risque cumulé à 2 ans de progression en LAM était de 13,8 % chez les patients ayant une délétion 5q isolée alors qu'il était de 17,3 % chez les patients ayant une délétion 5q associée à une autre anomalie et de 38,6 % ceux ayant des anomalies cytogénétiques complexes.

Une comparaison à une cohorte issue d'un registre de patients atteints de SMD avec délétion 5q dépendants de transfusions et non traités par lénalidomide n'a pas montré d'augmentation du risque de progression en LAM chez les patients traités par lénalidomide.

L'ensemble de ces résultats a conduit à limiter l'indication de REVLIMID aux patients atteints de SMD avec une anomalie cytogénétique 5q isolée, ayant un risque moindre de progression en LAM.

### 8.2.2 Données RCP

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, et ont fait l'objet d'une lettre d'information aux professionnels de santé en juin 2013<sup>12</sup> lors de l'extension d'indication, notamment :

- **Cancers secondaires** : des cas de cancers secondaires (CS) ont été signalés au cours des études cliniques menées chez des patients atteints de myélome.

Dans les études cliniques menées chez des patients recevant l'association lénalidomide/dexaméthasone et ayant déjà reçu un traitement pour leur myélome, une augmentation de l'incidence de CS a été observée chez les patients sous lénalidomide/dexaméthasone (3,98 pour 100 patients-années) par rapport aux témoins (1,38 pour 100 patients-années). Les CS non invasifs étaient essentiellement des épithéliomas basocellulaire ou spinocellulaire. La majorité des CS invasifs étaient des tumeurs solides.

Dans les études cliniques menées dans le myélome multiple *de novo*, une incidence 4 fois plus élevée de CS a été observée chez les patients recevant REVLIMID (7,0 %) par rapport aux témoins (1,8 %). Parmi les CS invasifs, des cas de LAM, de SMD et de tumeurs solides ont été observés chez des patients recevant REVLIMID en association avec le melphalan ou immédiatement après melphalan à forte dose et autogreffe de cellules souches. Des cas d'hémopathies malignes lymphoïdes B (dont des lymphomes de Hodgkin) ont été rapportés dans les études cliniques au cours desquelles les patients ont reçu REVLIMID après une autogreffe de cellules souches.

**Le risque de survenue d'un cancer secondaire doit être pris en compte avant d'instaurer le traitement par REVLIMID.** Les médecins doivent évaluer soigneusement

---

<sup>12</sup> Lettre aux professionnels de santé. Juin 2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelle-indication-du-Revlimid-lenalidomide-Information-importante-de-pharmacovigilance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

les patients avant et pendant le traitement en utilisant les méthodes habituelles de dépistage des cancers et instaurer un traitement s'il est indiqué.

- **Progression en LAM** : une étude clinique a montré un risque plus élevé de progression du SMD en LAM chez les patients dépendants des transfusions et porteurs au bilan initial d'anomalies cytogénétiques complexes par rapport aux patients porteurs d'une délétion 5q isolée. Le risque estimé cumulé à 2 ans de progression en LAM a été de 13,8 % chez les patients porteurs d'une délétion 5q isolée comparé à 17,3 % chez les patients porteurs d'une autre anomalie cytogénétique associée et à 38,6 % chez les patients ayant un caryotype complexe. **Le rapport bénéfice/risque de REVLIMID lorsque le SMD est associé à la délétion 5q et à des anomalies cytogénétiques complexes est inconnu.** Le traitement par REVLIMID doit donc être limité aux patients porteurs d'une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, sans autres anomalies cytogénétiques, considérés comme ayant un risque plus faible de progression en LAM.
- **Térogénicité** : le légalidomide est structurellement proche de la thalidomide, principe actif tératogène connu chez l'être humain. Une étude du développement embryo-foetal chez le singe a montré que le légalidomide provoque des malformations similaires à celles décrite avec la thalidomide (raccourcissement des membres, torsion des doigts, des poignets, polydactylie ou oligodactylie). Si le légalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène est attendu chez l'être humain. Par conséquent, **le légalidomide est contre-indiqué pendant la grossesse. Il est également contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions du programme de prévention des grossesses ne soient remplies.**
- **Myélosuppression** : les principales toxicités dose-limitantes du légalidomide sont la **neutropénie** et la **thrombopénie**. Dans l'étude clinique de phase III chez des patients atteints de SMD, le légalidomide a été associé à une fréquence accrue de neutropénie de grades 3 ou 4 par rapport au placebo (74,6 % des patients traités par le légalidomide *versus* 14,9 % des patients recevant le placebo). Des épisodes de neutropénie fébrile de grades 3 ou 4 ont été observés chez 2,2 % des patients traités par le légalidomide *versus* 0,0 % des patients sous placebo. Le légalidomide a également été associé à une fréquence accrue de thrombopénie de grades 3 ou 4 (37 % chez les patients traités par le légalidomide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo). Un hémogramme complet, avec formule leucocytaire, numération plaquettaire, hémoglobine et hématocrite, doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le légalidomide, puis une fois par mois. Des recommandations pour les réductions de dose figurent au RCP. En cas de neutropénie, l'utilisation de facteurs de croissance devra être envisagée. L'administration concomitante de légalidomide avec d'autres traitements myélosuppresseurs doit être faite avec précaution.
- **Effets thrombo-emboliques veineux et artériels** : chez les patients atteints de myélome multiple, l'utilisation concomitante du légalidomide et de la dexaméthasone a été associée à un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux et artériels (essentiellement thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Une analyse des effets thrombo-emboliques artériels (ETEA) entrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire Celgene jusqu'au 26 décembre 2009 a montré un total de 493 cas d'ETEA médicalement confirmés. Le taux de notification total d'ETEA était de 0,5 %, la plupart des cas concernant des effets cardiaques (65,7 %, essentiellement des infarctus du myocarde avec 319 rapports). Une relation de causalité entre le légalidomide et les ETEA ne peut donc être exclue. Cependant, les explications possibles et les facteurs prédisposant restent à déterminer et le mécanisme impliqué dans la physiopathologie des infarctus du myocarde reste inconnu. L'utilisation d'une thromboprophylaxie n'était pas documentée chez la majorité des patients ayant présenté des événements thrombo-emboliques artériels (> 60 %) et veineux (> 80 %), bien que des facteurs de risque aient été identifiés chez la plupart d'entre eux.

Chez les patients atteints de SMD, le traitement par le lénalidomide en monothérapie a également été associé à un risque de thrombo-embolie veineuse (essentiellement thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) mais le risque semble plus faible que chez les patients atteints d'un myélome multiple.

**La prescription d'anti-thrombotiques en prophylaxie est recommandée**, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. En cas d'événements thrombo-emboliques, le traitement du patient doit être interrompu et une thérapie anticoagulante standard doit être mise en œuvre. Une fois le patient stabilisé sous traitement anticoagulant et toute complication éventuelle de l'événement thrombo-embolique écartée, le traitement par le lénalidomide peut être repris à la dose d'origine, en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice-risque. Le patient doit poursuivre son traitement anticoagulant pendant toute la durée du traitement par le lénalidomide (cf RCP).

- **Neuropathie périphérique** : le lénalidomide est structurellement proche de la thalidomide, connu pour entraîner des neuropathies périphériques sévères. À l'heure actuelle, le potentiel neurotoxique du lénalidomide ne peut être exclu en cas d'administration prolongée.
- **Syndrome de lyse tumorale** : le lénalidomide ayant une activité antinéoplasique, des complications de type syndrome de lyse tumorale peuvent survenir. Les patients à risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et les précautions appropriées doivent être prises.
- **Réactions allergiques** : des cas de réaction d'hypersensibilité ont été rapportés. Les patients ayant eu des réactions allergiques pendant un traitement antérieur par le thalidomide doivent être surveillés étroitement car un phénomène de réaction croisée entre lénalidomide et thalidomide a été rapportée dans la littérature.
- **Réactions cutanées sévères** : des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été signalés. Le traitement par le lénalidomide doit être arrêté en cas de dermatite exfoliative, d'éruption bulleuse ou de suspicion d'un syndrome de Stevens-Johnson ou d'un syndrome de Lyell. Le traitement ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. L'interruption ou l'arrêt du traitement par lénalidomide doivent être envisagés en cas d'autres formes de réaction cutanée en fonction de leur sévérité. Les patients ayant des antécédents d'éruption sévère lors d'un traitement par thalidomide ne doivent pas recevoir de lénalidomide.
- **Affections hépatiques** : une insuffisance hépatique, parfois d'issue fatale, a été rapportée chez des patients traités par le lénalidomide en association avec la dexaméthasone : insuffisance hépatique aiguë et cholestase, hépatite cytolytique, hépatite mixte cytolytique/cholestatique et hépatite toxique. Les mécanismes de cette hépatotoxicité sévère d'origine médicamenteuse restent inconnus, même si, dans certains cas, une hépatopathie virale préexistante, des enzymes hépatiques élevées avant l'initiation du traitement et possiblement un traitement par des antibiotiques peuvent être des facteurs de risque. Des anomalies des paramètres hépatiques ont fréquemment été rapportées. Ces anomalies ont généralement été asymptomatiques et réversibles après l'interruption du traitement. La reprise du traitement à une dose plus faible a pu être envisagée après normalisation de ces paramètres.

Le lénalidomide est éliminé par voie rénale. Il est important d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale afin de rester en deçà des taux plasmatiques susceptibles de majorer l'hématotoxicité ou l'hépatotoxicité. Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique, en particulier en cas d'antécédents ou de présence d'une infection hépatique d'origine virale ou lorsque le lénalidomide est associé à des médicaments connus pour induire une toxicité hépatique.

### 8.2.3 Informations complémentaires



Des études de suivi observationnelles vont être réalisées en Europe conformément à la demande de l'agence européenne du médicament (EMA) lors de l'octroi de l'AMM dans l'indication SMD :

- une étude prospective (CC-5013 MDS-010) incluant des patients traités par légalidomide dans l'indication SMD BR del 5q isolée. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la progression en LAM et la survie globale des patients qui ont reçu au moins une dose de légalidomide. Les objectifs secondaires de cette étude sont notamment : la description des transformations en LAM, de la tolérance globale, de l'efficacité et des effets à long terme du médicament. La population de l'étude serait constitué de 603 patient ayant un SMD avec une délétion 5q isolée et transfusion dépendants. Les patients seraient inclus pendant une période d'environ 2 ans et le suivi des patients serait de 3 ans. Le rapport final est attendu au dernier trimestre 2019.
- une étude rétrospective (CC-5013 MDS-012) visant à étudier l'utilisation en pratique courante du légalidomide dans la prise en charge des SMD. L'évaluation de la tolérance, des facteurs de risque de transformation en LAM et de l'efficacité en pratique courante font partie des objectifs secondaires de cette étude. Cette étude inclurait 1 000 patients. Le rapport final est prévu pour le 1<sup>er</sup> semestre 2019.

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de REVLIMID dans le traitement des patients ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de bas risque associé à une délétion 5q ont été évaluées dans deux études principales : une étude de phase II non contrôlée, ouverte (MDS-003) et une étude de phase III contrôlé versus placebo, en double-aveugle (MDS-004).

Dans l'analyse en ITT de l'étude MDS-003, le pourcentage de patients indépendants de transfusion pendant au moins 56 jours a été de 65,5 % (IC 95 % : [57,3 ; 73,2]) après traitement par légalidomide à 10 mg par jour. Le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,1 semaines. La durée médiane d'indépendance transfusionnelle a été de 114,4 semaines. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine a été de 5,6 g/dL. Une réponse cytogénétique (majeures ou mineure) a été observée chez 71,6 % des patients.

Dans l'analyse en ITT de l'étude MDS-004, le pourcentage de patients indépendants de transfusion pendant au moins 182 jours a été significativement plus élevé avec le légalidomide 10 mg qu'avec le placebo (55,1 % versus 6,0 %,  $p < 0,001$ ). La durée médiane d'indépendance transfusionnelle n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement lors de l'analyse principale mais a été estimée à 2 ans chez les patients traités par légalidomide 10 mg ayant obtenu une indépendance transfusionnelle pendant au moins 182 jours. Dans le groupe légalidomide 10 mg, le délai médian jusqu'à l'indépendance transfusionnelle a été de 4,6 semaines. L'augmentation médiane du taux d'hémoglobine a été de 6,4 g/dL. Une réponse cytogénétique majeure a été observée chez 30,0 % des patients.

Le profil de tolérance du légalidomide observé chez les patients atteints de SMD de bas risque associé à une délétion 5q a été comparable à celui déjà connu chez les patients atteints de myélome. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours des 16 premières semaines de traitement. Les principaux effets indésirables graves ont été des neutropénies de grades  $\geq 3$ , des neutropénies fébriles et des thrombopénies de grades  $\geq 3$  ainsi que des accidents thrombo-emboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

Au vu des données disponibles, les principaux effets indésirables du légalidomide devant faire l'objet d'une attention particulière chez les patients atteints de SMD sont notamment : les cytopénies, les tumeurs malignes secondaires, les accidents thrombo-emboliques, les réactions cutanées et l'hépatotoxicité.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations actuelles<sup>1,2,3</sup>, la prise en charge des SMD de risque faible ou intermédiaire-1 vise à corriger les cytopénies (l'anémie majoritairement) :

- Abstention thérapeutique lorsque les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques ;
- Traitement par EPO lorsque l'anémie devient symptomatique ;
- Transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) après échec de l'EPO et en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques.

**Au vu des données cliniques et des recommandations disponibles, REVLIMID est une alternative à la transfusion dans le traitement des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.**

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

▮ Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines. Ils évoluent en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 à 40 % des cas et représentent les états pré-leucémiques les plus fréquents de l'adulte. La médiane de survie des patients atteints de SMD de risque faible ou intermédiaire-1 est estimée entre 3,5 et 5,7 ans.

▮ Il s'agit d'un traitement spécifique des SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associés à une délétion 5q isolée à visée palliative, le seul traitement potentiellement curatif étant actuellement l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée, à ce stade de la prise en charge.

▮ Traitement de deuxième intention et plus.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par les syndromes myélodysplasiques peut être considéré comme faible (du fait de leur rareté). Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de REVLIMID (SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée) est également faible.

L'amélioration de la prise en charge des syndromes myélodysplasiques est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004<sup>13</sup>, Plan Maladies Rares, Plan Cancer).

Au vu des données cliniques disponibles (notamment une augmentation du pourcentage de patients indépendants de transfusion au moins 6 mois dans l'étude de phase III versus placebo avec une meilleure réponse cytogénétique mais sans bénéfice sur la survie globale) et compte-

---

<sup>13</sup> Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

tenu des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact modéré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est attendu pour REVLIMID.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique peut être considérée comme assurée.

Ainsi, REVLIMID devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Enfin, il est possible que REVLIMID, de par la réduction du nombre de besoins transfusionnels et du nombre de jours d'hospitalisations associés, puisse réduire le recours au système de santé. Toutefois, la réduction du nombre de jours d'hospitalisations dans la population traitée par REVLIMID est difficilement quantifiable à ce stade.

En conséquence, il est attendu un impact faible de REVLIMID sur la santé publique dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVLIMID est important dans le traitement des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées » et aux posologies de l'AMM.**

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

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**Au vu des données disponibles, la Commission considère que REVLIMID apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients ayant une anémie dépendante des transfusions due à un syndrome myélodysplasique de bas risque à délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.**

## 010.3 Population cible

La population cible de REVLIMID est représentée par les patients ayant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un SMD de risque faible ou intermédiaire-1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- le nombre de patients comptabilisés dans les ALD 2 en 2012 était 17 749<sup>14</sup> ;
- selon les études, près de 10 % des SMD sont des SMD BR associés à une délétion 5q<sup>15,16</sup>, isolée dans environ 65 % des cas<sup>5,16</sup> ;
- tous les patients deviendront dépendants des transfusions à un stade de la pathologie où il n'existe pas d'alternative thérapeutique après échec des agents stimulant l'érythropoïèse.

<sup>14</sup> ALD 2012. Tableau I. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>

<sup>15</sup> Mallo M, Cervera J, Schanz J et col. Impact of adjunct cytogenetic abnormalities for prognostic stratification in patients with Myelodysplastic Syndromes and deletion 5q. *Leukemia* 2011;25:110-20.

<sup>16</sup> Kelaïdi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O et al. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France : data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies, *Haematologica* 2010 ; 95 892-9.

**En conséquence, la population cible prévalente de REVLIMID peut être estimée à environ 1 100 patients.**

Par ailleurs, l'incidence des SMD était d'environ 4 000 cas en France en 2012<sup>17</sup>. En considérant que la plupart des patients deviendront dépendants des transfusions dans l'année qui suit le diagnostic, environ 200 nouveaux patients par an pourraient bénéficier de REVLIMID.

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

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

---

<sup>17</sup> INVS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 – partie2 – Hémopathies malignes. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>