



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

REVLIMID 5 mg, gélule (CIP 381 022-5)
REVLIMID 10 mg, gélule (CIP 381 023-1)
REVLIMID 15 mg, gélule (CIP 381 024-8)
REVLIMID 25 mg, gélule (CIP 381 025-4)
Boite de 21 gélules

CELGENE

légalidomide

Code ATC : L01XX (Autres immunomodulateurs)

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

- pour tous les patients : la prescription nécessite la signature de l'accord de soins.

- pour les femmes susceptibles de procréer :

- la prescription est limitée à 1 mois de traitement ;
- 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 ;
- 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.

Date de l'AMM européenne (procédure centralisée) : 14 juin 2007

Motif de la demande : Auto-saisine de la Commission de la transparence pour la réévaluation du SMR et ASMR dans l'indication « 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. » en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lénalidomide

1.2. Indication

« 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. »

1.3. Posologie

« La dose initiale recommandée est de 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour pendant les jours 1 à 21 des cycles récurrents de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg en une prise par jour par voie orale les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour les jours 1 à 4, tous les 28 jours pour les cycles suivants. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement par lénalidomide ne doit pas être commencé si la numération des polynucléaires neutrophiles (NPN) est $< 1,0 \times 10^9/l$ et/ou si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/l$ ou, selon le niveau d'infiltration des plasmocytes dans la moelle osseuse, si la numération plaquettaire est $< 30 \times 10^9/l$. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2011

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L04	: IMMUNOMODULATEURS
L01X	: AUTRES IMMUNOMODULATEURS
L01XX	: AUTRES IMMUNOMODULATEURS
L04AX04	: lénalidomide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicament de comparaison :

- Thalidomide (THALIDOMIDE CELGENE 100 mg, gélules) est indiqué dans le traitement de première intention du myélome multiple. Par ailleurs, à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1, il peut être pris en charge dans l'indication suivante : «Traitement des patients présentant un myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants. Chez les patients ayant reçu du thalidomide en première ligne, l'utilisation du Thalidomide en deuxième ligne est envisageable si la rechute survient plus de trois mois après l'arrêt du traitement initial et en l'absence de neuropathies induites. ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- CAELYX (doxorubicine)
- ALKERAN (melphalan)
- ENDOXAN ASTA (cyclophosphamide)
- ONCOVIN (vincristine)
- BICNU (carmustine)
- INTRONA (interféron alfa 2a)
- VELCADE (bortézomib)

Les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone) à forte dose sont utilisés seuls ou en association aux cytotoxiques.

3 CONTEXTE DE L'EVALUATION

REVLIMID (lénalidomide) a obtenu une AMM européenne centralisée dans le traitement du myélome multiple en rechute à au moins un traitement en 2007 sur la base de deux études ayant comparé REVLIMID en association à la dexaméthasone versus dexaméthasone seule.

La Commission de la transparence, dans son avis du 10 octobre 2007, lui avait attribué un SMR important et une ASMR modérée (niveau III) dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.

En octobre 2010, quatre cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés dans le groupe REVLIMID d'un essai clinique (CC-5013-MM-015) mis en œuvre chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. A la même époque, plusieurs cas de seconds cancers primitifs (tumeurs solides et hémopathies malignes) ont été déclarés à l'AFSSAPS, dans un autre essai mené en première ligne chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu une autogreffe (IFM 2005-02) : 19 cas dans le groupe REVLIMID versus 3, dans le groupe placebo (12/22 hémopathies malignes et 10/22 tumeurs solides).

Un communiqué de l'ANSM (anciennement AFSSAPS) daté du 02 mai 2011 diffusé aux professionnels de santé a fait état de l'observation d'une incidence plus élevée de seconds cancers primitifs chez les patients traités par lénalidomide par rapport aux témoins, dans des études cliniques menées dans le myélome multiple de novo.

A la demande de la France, pays rapporteur, le CHMP a réexaminé les données disponibles de sécurité et d'efficacité disponibles, dont celles issues des essais cliniques à l'origine de l'alerte, afin de réévaluer le rapport bénéfice/risque de REVLIMID dans l'indication enregistrée à ce jour. Le CHMP a conclu, lors de sa séance du 23 septembre 2011, à un rapport bénéfice/risque toujours favorable mais a recommandé des mises en gardes aux prescripteurs et la modification du résumé des caractéristiques du produit intégrant notamment le risque de seconds cancers primitifs.

C'est dans ce contexte et en application de l'article R 163-21 du code de la Sécurité Sociale que la Commission a décidé de réévaluer le SMR et l'ASMR de REVLIMID.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Rappel des données d'efficacité et de tolérance évaluées par la CT en 2007

L'efficacité et la tolérance du lénalidomide (REVLIMID) ont été évaluées dans deux études de phase III, randomisées (MM-009 et MM-010), ayant comparé en double aveugle l'association lénalidomide/dexaméthasone à la dexaméthasone en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple en échec ou en rechute à au moins un traitement antérieur.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 62,7 ans. Environ un tiers des patients était au stade II de la maladie et deux tiers au stade III.

Les résultats issus d'une analyse intermédiaire planifiée ont montré une amélioration de la médiane de temps jusqu'à progression (critère principal) en faveur du groupe lénalidomide/dexaméthasone : 20,1 semaines dans chacun des groupes dexaméthasone seule des études (MM-009 et MM-010) vs 41,1 semaines dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone de l'étude MM-009 et non atteinte dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone de l'étude MM010.

Une amélioration de la survie globale a été observée dans le groupe traité par lénalidomide/dexaméthasone en comparaison à celui ayant reçu la dexaméthasone seule (20,9% de décès dans le groupe lénalidomide versus 35,2% dans le groupe comparateur, $p < 0,001$) dans l'étude MM-009. Cependant, cet avantage n'a pas été confirmé dans l'étude MM-010 (47 décès dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone vs 59 dans le groupe dexaméthasone).

Au vu des résultats de l'analyse intermédiaire, le groupe dexaméthasone seule a été suspendu sur la recommandation du comité de surveillance. Tous les patients randomisés dans le groupe dexaméthasone seule ont alors reçu l'association lénalidomide/dexaméthasone. Ainsi, 170 des 351 patients (48,5%) randomisés dans le groupe dexaméthasone seule ont reçu le traitement par lénalidomide/dexaméthasone.

Une analyse conjointe des données des 704 patients inclus dans les deux études (non prévue au protocole) à la fin de la période de traitement en aveugle a été réalisée. Elle a montré dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone par rapport au groupe dexaméthasone :

- une augmentation de la médiane de temps jusqu'à progression 48,3 semaines vs 20,1 semaines ($p < 0,001$)
- une augmentation des taux de réponses globales (60,6% vs 21,9%, $p < 0,001$)
- une augmentation du taux de survie globale à un an (82% vs 75%, $p = 0,015$)
- une toxicité plus fréquente hématologique, cardiaque et thromboembolique.

4.2. Nouvelles données

Le dossier du laboratoire fait état de résultats de suivi des deux études pivots (MM-009 et MM-010) avec une durée médiane de 48 mois. Cependant, ces données ont été collectées à l'issue de la levée de l'aveugle et l'administration de REVLIMID à environ la moitié des patients du groupe dexaméthasone seule. Elles ne permettent donc pas de tirer de conclusion sur l'effet de chacun des traitements comparés.

Les données de tolérance de REVLIMID hors seconds cancers primitifs dans les autres études dans le traitement du myélome multiple en rechute/réfractaire ont montré que la nature des événements ainsi que leur proportions sont comparables à celles observées lors des études pivots MM-009 et MM-010.

Le dossier du laboratoire fait également état :

- d'une étude de prescription (MyMOSA) dont l'objectif était de décrire les traitements prescrits dans le myélome multiple symptomatique en fonction des lignes de traitement. Cependant, le rapport final de cette étude n'est pas disponible.
 - d'une étude de comparaison indirecte disponible uniquement sous forme d'abstract.
- Ces données étant incomplètes, elles ne seront donc pas prises en compte.

1/ Analyse des données relatives aux seconds cancers primitifs issues des essais

a/ Etudes MM-009 et MM-010

Parmi les 703 patients randomisés dans les études MM-009 et MM-010, 21 patients (3,0%) ont présenté un second cancer primitif dont 18 (5,1%) rapportés dans le groupe REVLIMID/dexaméthasone et 3 (0,9%) dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Parmi les 18 patients du groupe REVLIMID/dexaméthasone, on a observé :

- 10 patients ayant un cancer cutané non invasif (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes),
- 5 patients ayant une tumeur solide,
- 2 patients ayant un syndrome myélodysplasique,
- 1 patient ayant à la fois une tumeur solide et un cancer cutané non invasif.

Parmi les 3 patients randomisés dans le groupe placebo/dexaméthasone, on a observé :

- 1 patient ayant un cancer cutané non invasif,
- 1 patient ayant une tumeur solide,
- 1 patient ayant à la fois une tumeur solide et un cancer cutané non invasif.

Dans le groupe REVLIMID/dexaméthasone, les 7 tumeurs solides ont été : carcinome bronchioalvéolaire, glioblastome multiforme, histiocytome fibreux, cancer du sein in situ associé à un adénocarcinome pulmonaire, cancer de la prostate, carcinome à cellules transitionnelles. Dans le groupe placebo/dexaméthasone, il s'agit d'un mélanome malin et d'un histiocytome fibreux.

L'ensemble des seconds cancers primitifs ont été rapportés durant la période où les patients étaient suivis alors qu'ils recevaient le traitement à l'étude ou immédiatement après l'arrêt de ce traitement (aucun cancer n'a été rapporté au cours du suivi prolongé des 2 études). La durée médiane de traitement des patients qui ont développé au moins un second cancer primitif a été plus élevée chez les patients inclus dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone que chez ceux inclus dans le groupe placebo/dexaméthasone (29 mois versus 12,9 mois).

L'incidence de seconds cancers primitifs a été de 3,98 pour 100 patients-année dans le groupe REVLIMID/dexaméthasone versus 1,38 pour 100 patients-année dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Les cancers cutanés non invasifs ont représenté :

- 2,4 pour 100 patients-année dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone
- 0,91 pour 100 patients-année dans le groupe placebo/dexaméthasone

En excluant les cancers cutanés non invasifs, le taux d'incidence des seconds cancers primitifs invasifs a été de :

- 1,71 pour 100 patients-année dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone,
- 0,91 pour 100 patients-année dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Le taux d'incidence de nouveaux cancers parmi les personnes de groupe d'âge équivalent à celui de ces études dans la population générale est de 1,47 pour 100 patients-année selon le registre suédois et de 1,71 pour 100 patients-année selon le registre américain SEER (US Surveillance, Epidemiology and End Results).

b/ autres études en seconde ligne et plus :

Sur un total de 12 études (n=3543) réalisées dans l'indication AMM actuelle, 83 cas de seconds cancers primitifs (dont 50 cas de cancers invasifs) ont été recensés sous REVLIMID correspondant à une incidence de 3,85 pour 100 patients-année.

c/ Etude PASS « Post Authorization Safety Survey »

Une étude de tolérance à long terme a été mise en place à la suite de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de REVLIMID en Europe (plan de gestion de risque - PGR). Cette étude, ouverte, observationnelle non interventionnelle regroupant 17 pays prévoyait un suivi de la tolérance sur les 21 mois à l'issue du 3ème cycle de traitement reçu par les patients. Les patients inclus dans l'étude devaient être en échec à au moins une ligne de traitement. Les patients entraient dans le groupe lénalidomide (lénalidomide associé à dexaméthasone) ou dans un autre groupe de traitement pouvant comporter tous les autres traitements du myélome multiple selon le choix de leur médecin (bortézomib, thalidomide ou autres).

L'inclusion d'un total de 1500 patients était prévue pour chaque groupe de traitement.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser le profil de tolérance de lénalidomide dans les conditions réelles d'utilisation et de comparer l'incidence des événements indésirables d'intérêt particulier qui sont : neutropénie, thrombopénie, infections aiguës et opportunistes, saignements, thromboembolie veineuse (VTE), troubles cardiaques (insuffisance cardiaque, arythmie, allongement du QT), neuropathie, rash, hypersensibilité, hypothyroïdie, insuffisance rénale dans les 2 groupes de traitement.

Les seconds cancers primitifs chez les patients inclus dans l'étude PASS en Juillet 2011 sont décrits dans le tableau suivant :

Tableau 1 : seconds cancers primitifs rapportés dans l'étude PASS

	REVLIMID N=1500	Juillet 2011 Bortézomib N=538	Thalidomide N=90
Hémopathies malignes	2	1	0
Tumeurs solides	3	3	1
Cancers non invasifs	2 (chez les mêmes patients)	-	-
Total des patients (%)	5 (0,33)	4 (0,74)	1 (1,1)

En Novembre 2011, les données ont été actualisées et présentées au congrès de l'ASH en décembre 2011. Les seconds cancers primitifs chez les patients inclus dans l'étude PASS sont décrits dans le tableau suivant. L'analyse a porté sur 2 628 patients des 2 717 patients inclus car pour 89 patients l'information sur le traitement pris était manquante.

Tableau 2 : seconds cancers primitifs rapportés dans l'étude PASS (données actualisées)

	Novembre 2011		
	REVLIMID N=1867	Bortézomib N=670	Thalidomide N=101
Seconds cancers primitifs invasifs, n (%)	8 (0,4)	4 (0,6)	1 (1)
Hémopathies malignes	2 (0,1)	1 (0,1)	0
Tumeurs solides	6 (0,3)	3 (0,4)	1 (1)
Seconds cancers primitifs non invasifs, n (%)	4 (0,2)	0	0
Total des patients (%)	12 (0,6)	4 (0,6)	1 (1)

A la fin de la procédure de réévaluation du CHMP, le protocole de l'étude PASS a été modifié afin que tous les seconds cancers primitifs soient rapportés en tant qu'« événements ayant un intérêt particulier ».

Afin d'assurer une meilleure surveillance de la survenue de seconds cancers primitifs sous REVLIMID, la durée du suivi dans l'étude a été prolongée de 36 mois après la fin du traitement.

Ces données sont donc à prendre avec prudence compte tenu de l'absence d'inclusion des cas de seconds cancers primitifs dans l'objectif initial de l'évaluation de la tolérance ; une sous estimation de cette incidence ne peut donc être écartée.

d/ Etudes dans le traitement d'entretien du myélome multiple

Trois essais testant le lenalidomide en entretien viennent d'être publiés dans le New England journal of Medicine du 10 mai 2012 (N Engl J Med. 2012 May 10;366(19): 1759-91).

➤ Le premier essai (A Palumbo et al, Turin) (financé par le laboratoire Celgene) concerne les patients de plus de 65 ans qui ne peuvent pas être autogreffés : Dans cet essai 152 patients ont reçu melphalan + Prednisone+ REVLIMID en induction pour 9 cycles de 4 semaines suivi de REVLIMID en entretien jusqu'à progression ou rechute (MPR-R). 152 patients ont reçu la même induction sans entretien et 154 patients ont reçu MP seul. La dose de REVLIMID administrée a été de 10mg/jour 21 jours sur 28.

En intention de traitement, la survie sans progression a été de 31 mois dans le premier groupe (MPR-R) vs 14 mois dans MPR (sans entretien) et 13 mois pour MP, donc très en faveur du traitement d'entretien.

L'évaluation de la survie des patients à partir du début du traitement d'entretien (Landmark analysis), a montré une durée de survie sans progression de 26 mois dans le groupe avec entretien par REVLIMID (MPR-R) versus 7 mois pour le groupe MPR sans entretien. Il n'a pas été observé de différence sur la survie globale entre les groupes.

Sans décrire les toxicités classiques, REVLIMID lors du traitement d'induction, a du être interrompu chez 16% des patients MPR-R et 14% des patients MPR.

L'incidence de seconds cancers primitifs a été de 7% dans chacun des deux groupes avec REVLIMID contre 3% pour MP. Il s'est agi essentiellement de tumeurs hématologiques : 4 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), un syndrome myélodysplasique (MDS), une leucémie aiguë lymphoblastique T et une leucémie chronique myélomonocytaire dans le groupe MPR-R et 2 LAM + 3 MDS dans le groupe MPR. Parallèlement un cas de MDS seulement dans le groupe MP.

➤ Le second essai (financé par le NIH) est un essai coopératif Américain concernant un total de 460 patients de moins de 71 ans, traités par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, randomisé en deux groupes au jour 100 : REVLIMID en entretien 10 mg par jour ou placebo jusqu'à progression de la maladie.

Cet essai a commencé en 2005 et a été interrompu en 2009 à la suite d'une analyse intermédiaire planifiée montrant en intention de traitement, un pourcentage de progression

de la maladie de 44% chez les patients sous placebo versus 20% chez les patients sous REVLIMID.

La durée médiane de progression a été de 46 mois sous REVLIMID versus 27 mois sous placebo ($p < 0.001$) et l'estimation de la survie globale à 3 ans a été de 88% dans le groupe REVLIMID vs 80% dans le placebo.

Une enquête soigneuse et des questionnaires spécifiques ont été adressés pour recenser les secondes malignités, avec mise à jour le 1er janvier 2012 (aucun nouveau cas depuis le 31 Octobre 2011) : 18 patients (8%) sous REVLIMID ont développé une tumeur secondaire contre 6 (3%) dans le groupe placebo. Dans le détail, 8 tumeurs hématologiques (5 LAM, 1 LAL, 1 MDS et 1 maladie de Hodgkin) et 10 tumeurs solides dans le groupe REVLIMID contre une seule tumeur hématologique et cinq tumeurs solides dans le groupe placebo. Mais au total 15% seulement sont décédés dans le groupe REVLIMID versus 23% dans le groupe placebo ($p = 0,03$).

➤ Le troisième essai est l'essai français du groupe IFM (financé sur PHRC) :

Cet essai a évalué REVLIMID en entretien post autogreffe chez les patients de moins de 65 ans. Tous les patients ont reçu en post autogreffe une consolidation par REVLIMID 25 mg/J de J1 à J21 sur 28 jours pour 2 cycles puis selon randomisation, soit le REVLIMID 10 mg/J sur 3 mois augmenté à 15 mg si possible, soit le placebo.

En intention de traitement, la survie sans progression a été de 41 mois dans le groupe REVLIMID versus 23 mois dans le groupe placebo.

L'estimation de la survie sans maladie à 4 ans a été de 43% dans le groupe REVLIMID versus 22% dans le groupe placebo.

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes.

Les patients ont été inclus de juillet 2006 à Aout 2008 et l'analyse définitive a été effectuée en octobre 2011 après une analyse intermédiaire planifiée le 7 Juillet 2010 (fournissant les mêmes résultats). Mais dès janvier 2011, l'attention a été attirée sur l'accroissement du risque de seconde malignité dans le groupe REVLIMID et le traitement d'entretien par REVLIMID a été immédiatement interrompu.

Le risque de malignité secondaire a été de 3,1 pour 100 patient-années (26 patients) dans le groupe REVLIMID versus 1,2 (11 patients) dans le groupe placebo. Il s'est agi essentiellement de tumeurs hématologiques (5 LAM + MDS, 3 LAL, 4 Hodgkin, 1 LNH et 10 tumeurs solides sur 306 patients traités). La survie sans événement prenant en compte la survenue d'une tumeur secondaire a montré une médiane supérieure dans le groupe REVLIMID (40 mois versus 23 mois).

2/ Incidence des seconds cancers primitifs sous REVLIMID dans toutes ses indications¹ depuis la commercialisation

Lors de l'examen des données actualisées issues des essais cliniques dans la population de patients nouvellement diagnostiqués, une incidence 4 fois plus élevée de seconds cancers primitifs a été notée sous REVLIMID ($n = 58/824$, 7%) versus placebo ($n = 12/665$, 1,8%).

Au 26 décembre 2010, environ 168 061 patients avaient été traités par REVLIMID dans le monde depuis sa commercialisation en 2006. Dans cette population, sur les 420 patients chez lesquels au moins un second cancer primitif a été rapporté, 250 soit 60% ont été traités pour un myélome multiple, 73 soit 17% pour un syndrome myélodysplasique (SMD) et les 97 restants correspondent aux autres indications hors AMM. La plupart de ces cancers secondaires ont été des tumeurs solides (249/420 soit 59,3%).

Dans l'ensemble des indications de REVLIMID et sur une base de 168 061 patients exposés, l'incidence des seconds cancers primitifs a été de 0,25%. Les données actualisées de l'incidence au 5 septembre 2011 ont montré une incidence de 0,27%.

¹ REVLIMID dispose aux Etats Unis de deux indications : myélome et syndrome myélodysplasique

3/ Incidence des seconds cancers primitifs rapportés en France

Les données recueillies chez les patients français du 17 septembre 2007 au 26 juin 2011 ont montré qu'un total de 12 119 patients ont été exposés au REVLIMID et le nombre de cancers secondaires invasifs a été de 46 dont :

- 27 cas d'hémopathies malignes
- 19 cas de tumeurs solides

Le nombre de cas de cancers non invasifs n'est pas renseigné dans le dossier du laboratoire.

4.3. Conclusion

REVLIMID (lénalidomide) a obtenu en 2007 une AMM européenne centralisée, dans le traitement du myélome multiple en rechute à au moins un traitement sur la base de deux études ayant comparé lénalidomide en association à la dexaméthasone versus dexaméthasone seule.

Suite à l'observation d'une incidence quatre fois plus élevée de seconds cancers primitifs sous lénalidomide que sous placebo dans des études réalisées dans une indication autre que celle actuellement approuvée (en première ligne de traitement), la Commission de la transparence a souhaité réévaluer l'apport thérapeutique de cette spécialité.

Dans les 2 études pivots, l'incidence de seconds cancers primitifs a été plus élevée dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone que dans le groupe placebo/dexaméthasone (3,98 versus 1,38 pour 100 patients-année).

En excluant les cancers cutanés non invasifs, le taux d'incidence des seconds cancers primitifs invasifs a été de :

- 1,71 pour 100 patients-année dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone,
- 0,91 pour 100 patients-année dans le groupe placebo/dexaméthasone.

Dans d'autres études réalisées dans la même indication, l'incidence de seconds cancers primitifs a été similaire à celle observée dans les études pivots (3,85 pour 100 patients-année).

Les seconds cancers primitifs non invasifs ont été principalement des épithélioma basocellulaire ou spinocellulaire. La majorité des seconds cancers primitifs invasifs ont été des tumeurs solides.

Le taux d'incidence de nouveaux diagnostics de cancers invasifs parmi les personnes de groupe d'âge équivalent à celui de ces études dans la population générale est de 1,47 pour 100 patients-année selon le registre suédois et de 1,71 pour 100 patients-année selon le registre américain SEER (US Surveillance, Epidemiology and End Results).

Sur le plan efficacité, les résultats issus d'une analyse intermédiaire planifiée, évalués par la Commission de la transparence en 2007, avaient montré une amélioration de la médiane de temps jusqu'à progression (critère principal) en faveur du groupe lénalidomide /dexaméthasone : 20,1 semaines dans chacun des groupes dexaméthasone seule des études (MM-009 et MM-010) vs 41,1 semaines dans le groupe lénalidomide /dexaméthasone de l'étude MM-009 et non atteinte dans le groupe lénalidomide /dexaméthasone de l'étude MM010.

Une amélioration de la survie globale avait été observée dans le groupe traité par lénalidomide /dexaméthasone en comparaison à celui ayant reçu la dexaméthasone seule (20,9% de décès dans le groupe lénalidomide versus 35,2% dans le groupe comparateur, $p < 0,001$) dans l'étude MM-009. Cependant, cet avantage n'avait pas été confirmé dans l'étude MM-010 (47 décès dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone vs 59 dans le groupe dexaméthasone).

Des résultats de suivi des deux études pivots (MM-009 et MM-010) avec une durée médiane de 48 mois ont été fournis dans le dossier. Cependant, ces données ont été collectées à l'issue de la suspension du groupe dexaméthasone (la moitié des patients ont reçu lénalidomide dès que le résultat de l'analyse a été connu) et ne permettent donc pas de tirer de conclusion sur l'effet de chacun des traitements comparés.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Le myélome multiple est une hémopathie qui engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement spécifique du myélome à visée palliative ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le myélome multiple peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication (sujets susceptibles d'être traités en deuxième ligne) est faible.

L'amélioration de la prise en charge du myélome multiple est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie du GTNDO².

Au vu des données cliniques disponibles, des stratégies thérapeutiques habituelles et malgré l'absence de comparaison directe versus VELCADE, un impact faible en termes de morbi-mortalité, de commodité d'emploi et de qualité de vie est attendu pour la spécialité REVLIMID en association à la dexaméthasone.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique est acceptable.

Ainsi, la spécialité REVLIMID en association à la dexaméthasone, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire en association, devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Enfin, il est possible que la spécialité REVLIMID, de par ses conditions d'administration, réduise le recours au système de santé. Cependant, on ne dispose d'aucun élément pour l'affirmer.

En conséquence, un intérêt en santé publique est attendu pour REVLIMID dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention et plus ;

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses (greffe de moelle ou de cellules souches).

Le service médical rendu par REVLIMID reste important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

En prenant en compte à la fois :

- d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo,
- mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.

² Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003