

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **REVLIMID** (lenalidomide), immunosuppresseur

#### **Pas d'avantage clinique démontré dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire par rapport aux mono-chimiothérapies**

#### **L'essentiel**

- ▶ REVLIMID a désormais l'AMM dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- ▶ En monothérapie, il a amélioré la survie sans progression de façon modeste par rapport à des mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) qui ne figurent plus dans la prise en charge actuelle du LCM en rechute ou réfractaire. Aucune amélioration de la survie globale n'a été démontrée par rapport à ces mono-chimiothérapies.
- ▶ Chez les patients ayant un LCM en rechute ou réfractaires et présentant une charge tumorale élevée, l'utilisation de REVLIMID est à considérer uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et dans le cadre d'un suivi étroit, suite à l'observation d'une proportion élevée de décès précoces survenant dans les 20 semaines après l'instauration du traitement par lenalidomide chez ces patients.

#### **Indications préexistantes\***

- REVLIMID a déjà l'AMM dans le cadre du traitement du myélome multiple et de l'anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique.

#### **Stratégie thérapeutique**

- Chez les patients ayant un LCM en rechute ou réfractaires, il n'existe pas de traitement standard. La chimiothérapie intensive, avec greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée aux patients éligibles. Lorsqu'elle n'est pas possible, les alternatives sont les poly-chimiothérapies, plus ou moins associées au rituximab, ainsi que le bortezomib (hors AMM), l'ibrutinib, le lenalidomide et le temsirolimus.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
REVLIMID en monothérapie, est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire et qui sont inéligibles à la greffe (conformément aux critères de non inclusion de l'étude pivot). Chez les patients ayant une charge tumorale élevée, son utilisation est recommandée, uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et dans le cadre d'un suivi étroit. Une charge tumorale élevée a été définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant  $\geq 5$  cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant  $\geq 3$  cm. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'ibrutinib n'est pas connue.

#### **Données cliniques**

- Les données dans le traitement du LCM en rechute ou réfractaire sont issues d'une étude de phase II, randomisée, en ouvert, ayant comparé le lenalidomide administré par voie orale jusqu'à progression ou toxicité inacceptable à une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur. Les 6 mono-chimiothérapies

\* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications

prédéfinies ont été : cytarabine IV, gemcitabine IV, fludarabine (per os ou IV), rituximab IV et chlorambucil (*per os*).

Après un suivi médian de 15,9 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été plus longue dans le groupe légalidomide (37,6 semaines) que dans le groupe mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (22,7 semaines), soit une différence absolue de +15 semaines (+3,5 mois) (HR= 0,63 ; IC95% [0,4 ; 0,9], p=0,012).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la survie globale : 27,9 mois (2,3 ans) dans le groupe légalidomide versus 21,2 mois (1,8 ans) dans le groupe contrôle. Ces médianes ont été observées alors que 46,4% des patients du groupe contrôle en progression ont changé de groupe de traitement, tel que prévu au protocole (cross-over).

Une proportion élevée des décès précoces survenant dans les 20 semaines après l'instauration du traitement par légalidomide a été observée dans le sous-groupe de patient présentant une charge tumorale élevée comparativement au groupe contrôle (20% versus 7%).

- Les événements indésirables (EI) de grades 3-4 considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été : une neutropénie (43,7% versus 33,7%), une thrombopénie (18% versus 27,7%), des embolies pulmonaires (4,2% versus 0%) et des épisodes de diarrhée (3,6% versus 0%). Un EI nouveau associé au REVLIMID a été mis en évidence, il s'agit de réactions de poussée tumorale observées chez 16 patients (9,6%) du groupe légalidomide versus aucun dans le groupe contrôle. Par ailleurs, le légalidomide est structurellement proche du thalidomide ; les précautions d'emploi inhérentes au thalidomide doivent être appliquées au légalidomide : prévention des grossesses, ...
- Les chimiothérapies administrées en monothérapie dans le groupe contrôle (citarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) ont été considérées comme un traitement non optimal qui ne reflète plus la prise en charge actuelle, et qui ne permettent pas d'assurer la transposabilité des résultats de l'étude à la pratique française.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par REVLIMID, en monothérapie, est important.
- REVLIMID, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) par rapport aux mono-chimiothérapies (citarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil)
- Avis favorable au remboursement à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 8 mars 2017 (CT-15734) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »