

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 mars 2017

*Date d'examen par la Commission : 25 janvier 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 février 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 8 mars 2017.****légalidomide*****REVLIMID 2,5 mg, gélule**

Bte de 7 gélules (CIP 34009275945 6 4)

Bte de 21 gélules (CIP 34009275639 2 8)

REVLIMID 5 mg, gélule

Bte de 7 gélules (CIP 34009275946 2 5)

Bte de 21 gélules (CIP 34009381022 5 3)

REVLIMID 7,5 mg, gélule

Bte de 21, gélules (CIP 34009300177 2 2)

REVLIMID 10 mg, gélule

Bte de 21 gélules (CIP 34009381023 1 4)

REVLIMID 15 mg, gélule

Bte de 21, gélules (CIP 34009381024 8 2)

REVLIMID 20 mg, gélule

Bte de 21, gélules (CIP 34009300177 4 6)

REVLIMID 25 mg, gélule

Bte de 21 gélules (CIP 340093810254 3)

Laboratoire CELGENE

Code ATC	L04AX04 (Autres immunosuppresseurs)
Motifs de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« REVLIMID est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - d'un gain modeste observé sur la survie sans progression en faveur de REVLIMID par rapport à des mono-chimiothérapies qui ne figurent plus dans la prise en charge actuelle, - et en l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes REVLIMID et mono-chimiothérapie, avec l'observation de décès dans les 20 premières semaines de traitement numériquement plus importants dans le groupe REVLIMID, la Commission considère que REVLIMID en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.
ISP	REVLIMID, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	REVLIMID, en monothérapie, est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire et qui sont inéligibles à la greffe (conformément aux critères de non inclusion de l'étude SPRINT). Chez les patients présentant une charge tumorale élevée, la Commission recommande l'utilisation de REVLIMID, 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 ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'ibrutinib n'est pas connue.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/06/2007 (procédure centralisée) 08/07/2016 (extension d'indication à évaluer)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament inscrit sur la liste de rétrocession. 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. Plan de minimisation du risque comprenant notamment : - une étude de cohorte destinée à évaluer l'incidence des événements thromboemboliques dans l'indication myélome multiple ; - des études de suivi de post-autorisation non interventionnelles européennes dans l'indication dans les Syndromes Myélodysplasiques (SMD), pour évaluer la progression en LAM et l'utilisation en pratique courante ; - une étude post-autorisation non interventionnelle afin de décrire et d'analyser le lien entre le lénalidomide, le risque de poussée tumorale (« tumor flare réaction ») et la charge tumorale, les SPM et les événements thrombo-emboliques. Le rapport final est attendu en 2022.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AX Autres Immunosuppresseurs L04AX04 lénalidomide

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de REVLIMID (lénalidomide), gélule, dans le cadre d'une extension d'indication dans le traitement du lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

Le lénalidomide (REVLIMID) est un immunomodulateur aux propriétés anti-néoplasiques, anti-angiogènes, pro-érythropoïétiques.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Myélome multiple

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

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

Syndromes myélodysplasiques

Revlimid est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

Lymphome à cellules du manteau

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

04 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 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques (voir rubrique 4.4 du RCP).

Des ajustements de la posologie sont recommandés en cours de traitement et de reprise du traitement

pour prendre en charge les neutropénies ou thrombopénie de grade 3-4 ou les autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec le lénalidomide (voir rubrique 4.2 du RCP) »

05 BESOIN MEDICAL

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une forme rare de lymphome malin non-Hodgkinien (LMNH), qui affecte les lymphocytes B dans la région du ganglion lymphatique nommée « zone du manteau ».

Son diagnostic repose sur l'immunophénotypage et la démonstration de la présence de la translocation entre les chromosomes 11 et 14, avec surexpression de la cycline D1.

Le LCM est caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes fréquentes et itératives. Il représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens (LNH) dits indolents.

La maladie devient généralement agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le LCM soit associé à l'un des pronostics les plus défavorables parmi les LNH à cellules B avec une médiane de survie de 3-4 ans quel que soit l'âge des patients¹.

¹ Société Française d'hématologie. Référentiel. 2009

[http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009(1).pdf) page consultée le 02/11/2015

L'âge médian des patients ayant un LCM serait compris entre 72 et 74 ans^{2,3} chez l'homme et chez la femme avec une nette prédominance masculine (rapport M/F de 4:1).

On estime à 659 le nombre de nouveaux cas de LCM en France en 2012⁴.

Chez les patients en rechute, les recommandations nationales¹ et internationales^{5,6} mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie.

Le traitement doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie, de la durée de la rémission de la ligne précédente ainsi que de ses traitements antérieurs.

La chimiothérapie intensive avec greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée aux patients éligibles.

Chez les patients non éligibles, les traitements le plus souvent utilisés sont les chimiothérapies plus ou moins associées au rituximab (R-bendamustine, R-CHOP, R-BAC) ainsi que le bortezomib (hors AMM), temsirolimus et l'ibrutinib.

A ce jour, seuls deux médicaments disposent d'une AMM spécifique dans le traitement du LCM en rechute et/ou réfractaire : ibrutinib et temsirolimus (en 3^{ème} ligne et plus).

Toutefois, aucun traitement ne permet d'envisager une guérison ; le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La prise en charge des patients ayant un LCM en rechute et/ou réfractaire repose sur des protocoles de polychimiothérapies plus ou moins associés au rituximab (R-CHOP⁷, R bendamustine, ...) ainsi que les protocoles de chimiothérapies intensives qui précèdent la greffe de cellules souches (R-DHAP⁸, R-ICE⁹, haute dose de cytarabine et cisplatine, ...).

En cas de rechutes multiples, bortezomib peut être proposé (hors AMM).

Seuls deux autres médicaments disposent d'une AMM spécifique dans le traitement du LCM en rechute et/ou réfractaire : ibrutinib et temsirolimus (en 3^{ème} ligne et plus).

DCI (spécialité) Laboratoire	CPT*	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Temsirolimus (TORISEL) Pfizer	Non	Traitement des patients adultes atteints de lymphome des cellules du manteau (LCM) en rechute et/ou réfractaire	27/01/2010	Important	IV dans la prise en charge des adultes atteints de lymphome des cellules du manteau en échec à au moins 2 traitements antérieurs.	Oui
Ibrutinib (IMBRUVICA) Janssen Cilag	Non	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire	17/06/2015	Important	IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de lymphome du manteau en rechute ou réfractaire.	Oui

² Leux C, Maynadié M, Troussard X et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. Ann Hematol 2014 ; 93 : 1327-33.

³ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire 2013, 88 p.

⁴ Institut National du Cancer. Les cancers en France. Edition 2013.

⁵ Dreyling M, Geisler C, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25 Suppl 3:iii83-92

⁶ National Comprehensive Cancer Network – Clinical Practice in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2. 2015.

⁷ Rituximab + cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

⁸ Rituximab + dexaméthasone, cytarabine et cisplatine

⁹ Rituximab + ifosfamide, carboplatine et etoposide

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le cadre des rechutes de LCM ou chez les patients réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être curative et permettre des rémissions à long terme. Elle est proposée aux patients éligibles (âge, comorbidité, ...).

► Conclusion

Les comparateurs de REVLIMID cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Etats-Unis	Oui, 5/06/2013	Périmètre de l'indication
Allemagne	Oui, 08/07/2016	Périmètre de l'indication
Italie	Oui, au travers de l'article 648 depuis Mai 2011	Périmètre de l'indication
Espagne	Oui, au travers d'un programme type ATU nominative depuis Novembre 2015	Périmètre de l'indication
Royaume-Uni	Non	
Belgique	En cours	
Suisse	Oui, au travers de l'article 71 depuis Novembre 2014	Périmètre de l'indication

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni un dossier comportant une étude de phase II (étude SPRINT ou CC-5013-MCL-002¹⁰) randomisée, ayant comparé l'efficacité de lénalidomide en monothérapie versus une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine ou gemcitabine) chez 254 patients ayant un LCM réfractaire ou ayant rechuté une à trois fois.

Le laboratoire a également déposé trois études non comparatives, ouvertes, ayant évalué le lénalidomide en monothérapie sur le taux de réponse globale observée (critère de jugement principal) :

- étude « de support » (étude EMERGE ou CC-5013-MCL-001¹¹) réalisée chez 134 patients ayant un LCM en rechute après un traitement par bortézomib ou réfractaire au bortézomib qui a montré un taux de réponse globale de 28,4% (IC_{95%} [20,9 ; 36,8]). Cette étude a permis l'obtention d'une AMM aux Etats-Unis en 2013 pour le traitement du « LCM dont la maladie a rechuté ou progressé après 2 traitements antérieurs, l'un d'eux incluant le bortézomib ».
- étude CC-5013-NHL-002¹² réalisée chez 49 patients ayant un LNH agressif en rechute ou réfractaires, incluant 15 patients ayant un LCM et qui a montré un taux de réponse globale de 53,3% (IC_{95%} [26,6 ; 78,7]) chez ces derniers.

¹⁰ Trněný M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2016;17:319-31.

¹¹ Goy A, Sinha R, Williams ME et al. Single-agent lenalidomide with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013;31:3688-95

- étude CC-5013-NHL-003¹³ réalisée chez 218 patients ayant un LNH agressif en rechute ou réfractaires, incluant 57 patients ayant un LCM et qui a montré un taux de réponse globale de 35,1% (IC_{95%} [22,9 ; 48,9]) chez ces derniers.

Ces études ne seront pas détaillées dans le présent document dans la mesure où leur caractère non comparatif ainsi que le choix du critère de jugement principal ne permettent pas d'apporter d'éléments nouveaux par rapport à l'étude SPRINT pour la quantification de l'apport clinique.

Enfin, le laboratoire a déposé une étude¹⁴ rétrospective, observationnelle, réalisée en Italie qui a évalué l'efficacité et la tolérance du légalidomide chez 64 patients ayant différents types de lymphomes, incluant des patients ayant un LCM (nombre de patients non précisé), entre 2008 et 2010. Compte tenu du nombre limité de patients, du caractère rétrospectif de l'analyse et de l'absence d'information sur les caractéristiques des patients ayant un LCM, cette étude n'a pas été retenue.

08.1 Efficacité

Etude SPRINT ¹⁰	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du légalidomide en monothérapie par rapport à une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (chlorambucil, cytarabine, rituximab, fludarabine ou gemcitabine), en termes de survie sans progression (PFS)
Méthode	Etude randomisée, ouverte, contrôlée versus une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 29 mai 2009 (1 ^{er} patient inclus) au 7 mars 2013 (dernier patient inclus) dans 67 centres européens dont 14 en France.
Population étudiée	Patients ayant un LCM réfractaire ou ayant rechuté une à trois fois.
Critères d'inclusion principaux	- patients âgés de 18 ans ou plus ; - LNH à cellules du manteau histologiquement confirmé ; - patients réfractaires à leur précédent traitement (réponse complète ou réponse partielle non atteinte) ou ayant rechuté une à trois fois et avec une progression documentée de la maladie ; - patients ayant reçu précédemment au moins une association de chimiothérapie contenant un agent alkylant ainsi qu'une anthracycline et/ou de la cytarabine et/ou de la fludarabine, avec ou sans rituximab ; - antécédents de greffe de CSH avant l'inclusion : <u>patients inéligibles à une chimiothérapie intensive et/ou une greffe de CSH au moment de l'inclusion dans l'étude</u> ; - maladie mesurable par tomодensitométrie ; - espérance de vie > 3 mois. - score ECOG ≤ 2
Critères de non inclusion principaux	- antécédent de tumeur maligne autre que LCM en rémission depuis moins de 5 ans. A l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau et des carcinomes in situ du sein ou du col de l'utérus ; - lymphome autre que LCM ou lymphome transformé ; - antécédent de traitement par le légalidomide ; - radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation ; - lymphome du système nerveux central actif sauf si traité par chimiothérapie,

¹² Vose JM, Habermann TM, Czuczma MS et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. Br J Haematol 2013;162:639-47

¹³ Zinzani PL, Vose J, Czuczman M et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma : subset analysis of the NHL-003 study. Annals of Oncology 2013;24: 2892-97

¹⁴ Zinzani PL, Rigacci L, Cox M et al. Lenalidomide monotherapy in heavily pretreated patients with non-Hodgkin lymphoma : an Italian observational multicenter retrospective study in daily clinical practice. Leukemia & Lymphoma 2015; 56: 1671-76

	radiothérapie ou chirurgie, resté asymptomatique au moins 90 jours et non retrouvé par ponction lombaire, tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ; - traitement par corticoïde dans les 7 jours précédant la randomisation (sauf prednisone $\leq$ 10 mg/jour ou équivalent) ; - femme enceinte ou allaitante.
Groupes de traitement	Groupe « légalidomide » : 25 mg/j per os de J1 à J21 de chaque cycle (cycle de 28j), jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité. Pour les patients insuffisants rénaux ($30 < \text{Cl} < 60$ ml/min), la dose initiale était de 10 mg par jour. Des ajustements de dose étaient prévus au protocole en cas de survenue d'événements indésirables (EI) Groupe contrôle : mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi les suivantes : - chlorambucil : 40 mg/m² per os réparti sur 3 à 10 jours au cours de cycles de 28 jours (jusqu'à progression ou l'apparition d'une toxicité) - rituximab : 375 mg/m² en IV à J1, J8, J15 et J22 au cours du cycle 1 de 56 jours puis administré uniquement à J1 au cours des cycles suivants de 56 jours (jusqu'à progression ou l'apparition d'une toxicité) - cytarabine : 1 à 2 g en IV, 1 à 2 fois par jour à J1 et J2 au cours de cycles de 28 jours (6 cycles maximum) ; - gemcitabine : 1000 mg/m² en IV à J1, J8 et J15 au cours de cycles de 28 jours (6 cycles maximum) ; - fludarabine : 25 mg/m² administrée en IV de J1 à J5 au cours de cycles de 28 jours (6 cycles maximum) ; - fludarabine : 40 mg/m² per os de J1 à J5 au cours de cycles de 28 jours (6 cycles maximum). La randomisation (2:1) était stratifiée sur les critères ci-dessous : 1. l'antériorité du diagnostic (< 3 ans versus ≥ 3 ans), 2. le délai entre le précédent traitement et la première dose du traitement de l'étude (< 6 mois versus ≥ 6 mois), 3. un antécédent de greffe de CSH (oui versus non). Le protocole prévoyait que les patients du groupe contrôle puissent recevoir un traitement par légalidomide en monothérapie dès progression documentée de la maladie (cross-over). Après arrêt du traitement, quelle qu'en soit la raison, tous les patients entraient dans une phase de suivi.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (PFS : Progression-Free Survival) évaluée par un comité de relecture indépendant et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression, d'une rechute ou du décès quelle qu'en soit la cause (quel que soit l'événement survenant en premier).
Parmi les critères de jugement secondaires	- taux de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse était une réponse complète confirmée ou non confirmée (RC) ou une réponse partielle (RP) ; - durée de réponse (DOR), définie comme le délai entre la date de la réponse initiale (au moins partielle) et la date de la première observation de progression de la maladie ou à défaut la date du décès quelle que soit la cause ; - survie globale (OS), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle que soit la cause ; - qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁵

¹⁵ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 : questionnaire étudié spécifiquement pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer.

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé afin de mettre en évidence une augmentation médiane de PFS de 2,5 mois à 4,25 mois (+ 1,75 mois) grâce à lenalidomide en monothérapie par rapport à une mono-chimiothérapie laissée aux choix de l'investigateur. Un total de 167 patients devait donc être inclus pour démontrer la supériorité de lenalidomide par rapport au groupe contrôle avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,025. Le comité de surveillance des données (CSD) a recommandé, par la suite, (amendement 5) d'augmenter la taille de l'échantillon à 250 patients et de réaliser l'analyse principale 1 an après l'inclusion du dernier patient.
Analyse statistique	La médiane de PFS (critère de jugement principal) a été estimée avec la méthode de Kaplan-Meier. La PFS a été analysée par un test de log-rank stratifié selon les critères de stratification de la randomisation ainsi que le score MIPI à l'inclusion à la demande du comité de surveillance des données. Le HR et son IC_{95%} étaient calculés par un modèle de régression de Cox. Aucune méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha n'a été utilisée. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés. L'analyse de la tolérance a été réalisée chez tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. <u>Principaux amendements au protocole</u> Le protocole initial (octobre 2008) a été modifié notamment sur les points suivants : - objectif principal de l'étude : l'objectif initial était de « déterminer le taux de réponse globale ». L'objectif amendé était de « comparer la survie sans progression ». (amendement 2, décembre 2009). - le plan statistique : ajout du test log rank stratifié pour analyser la PFS (amendement 3 du 29 avril 2011). - la population à inclure : recrutement de 250 sujets et non de 167 pour améliorer l'estimation d'une différence de PFS (amendement 4, 27 septembre 2011). Le fait que des amendements importants sont survenus à 2 reprises, 1 mois après la réalisation de deux analyses intermédiaires (avril 2011 et de septembre 2011 non prévue) rend le niveau de preuve de cette étude non optimal et interroge quant au maintien de la démarche hypothético-déductive de cette étude.

Résultats

Au total, 254 patients ont été inclus dans l'étude, dont 170 randomisés dans le groupe lenalidomide et 84 dans le groupe contrôle (mono chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur).

Dans le groupe mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (n=84), 27 patients (32%) ont reçu du rituximab, 20 de la gemcitabine (23%), 18 de la fludarabine (21%), 11 du chlorambucil (3%) et 8 de la cytarabine (9%).

A la date de l'analyse, le 7 mars 2014, après un suivi médian de 15,9 mois, 39 patients (46,4%) randomisés dans le groupe contrôle avaient changé de groupe et reçu du lenalidomide suite à une progression (instauration du traitement à l'étude dans le groupe contrôle – « cross-over »). Le temps médian entre la randomisation et le cross-over a été de 2,9 mois.

Près de 80% des patients randomisés dans le groupe lenalidomide avaient interrompu le traitement au moment de la date d'analyse versus 95,2% dans le groupe contrôle. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient la progression de la maladie : 51,8% (88/136) des patients du groupe lenalidomide versus 57,1% (48/80) dans le groupe contrôle.

Au cours de l'étude, 49 patients (19,3%) randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 38 (22,4%) dans le groupe lenalidomide et 11 (13,1%) dans le groupe contrôle. Il s'agissait principalement du non-respect des doses de médicament (n=27 patients, 10,6%) ainsi que de la randomisation de patients ne répondant pas aux critères d'inclusion/non inclusion (n=17 patients, 6,7%).

Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. tableau 1)

L'âge médian à l'inclusion était de 68 ans et environ 2/3 (67%) des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Près de 53% des patients avaient été diagnostiqués depuis moins de 3 ans et 91,4% des patients avaient un LCM de stade III ou IV au moment du diagnostic.

Les patients avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement antérieures. Ils s'agissaient principalement de R-CHOP¹⁶ (respectivement, 42,4% et 42,9%). Environ 92% des patients ont reçu un traitement contenant du rituximab dans les lignes précédentes en première ligne ou en 2^{ème} ligne, sans détail sur la ligne de traitement considérée ni sur la durée.

La proportion de patients ayant été traités préalablement par autogreffe de CSH était comparable dans les 2 groupes (17,6% versus 21,4%).

Les caractéristiques de la maladie n'étaient pas comparables dans les 2 groupes de traitement et les patients du groupe légalidomide présentaient des caractéristiques de plus mauvais pronostic que ceux du groupe contrôle (score MIPI plus élevé, taux de LDH plus élevé, charge tumorale plus élevée, hyperleucocytose, ...). Le groupe légalidomide présentait plus de patients réfractaires au dernier traitement que le groupe contrôle : 41,2% (n=70) versus 29,8% (n=25).

Tableau 1 : Etude SPRINT – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Groupe légalidomide (N=170)	Groupe contrôle (mono-chimiothérapies laissées aux choix de l'investigateur) (N=84)
Stade LCM au diagnostic, n (%)		
I	3 (1,8%)	2 (2,4%)
II	10 (5,9%)	1 (1,2%)
III	30 (17,6%)	20 (23,8%)
IV	123 (72,4%)	59 (70,2%)
Manquant	4 (2,4%)	2 (2,4%)
Score MIPI à l'initiation, n (%)		
Risque faible	42 (24,7%)	21 (25,0%)
Risque intermédiaire	66 (38,8%)	37 (44,0%)
Risque élevé	60 (35,3%)	25 (29,8%)
Manquant	2 (1,2%)	1 (1,2%)
Score ECOG à l'initiation, n (%)		
0 – 1	142 (83,5%)	73 (86,9%)
2 – 4	27 (15,9%)	11 (13,1%)
Taux de LDH à l'initiation, n (%)		
< à la limite normal inférieure	2 (1,2%)	2 (2,4%)
Normal	94 (55,3%)	51 (60,7%)
> à la limite normale supérieure	73 (42,9%)	30 (35,7%)
Manquant	1 (0,6%)	1 (1,2%)
Taux de leucocytes à l'initiation, n (%)		
< $6,7 \times 10^9.L^{-1}$	79 (46,5%)	46 (54,8%)
$\geq 6,7$ et $< 10 \times 10^9.L^{-1}$	56 (32,9%)	27 (32,1%)
≥ 10 et $< 15 \times 10^9.L^{-1}$	19 (11,2%)	7 (8,3%)
$\geq 15 \times 10^9.L^{-1}$	15 (8,8%)	4 (4,8%)
Manquant	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Charge tumorale à l'initiation, n (%)		
Elevée*	81 (47,6%)	28 (33,3%)
Faible	78 (45,9%)	50 (59,5%)
Manquant	11 (6,5%)	6 (7,1%)

¹⁶ R-CHOP = rituximab + cyclophosphamide + hydroxyadriamycine + vincristine + prednisone

Tumeur volumineuse à l'initiation, n (%)		
Oui**	37 (21,8%)	13 (15,5%)
Non	122 (71,8%)	65 (77,4%)
Manquant	11 (6,5%)	6 (7,1%)
Fonction rénale à l'initiation, n (%)		
Normale	134 (78,8%)	63 (75,0%)
Insuffisance modérée	34 (20,0%)	21 (25,0%)
Insuffisance sévère	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Antériorité du diagnostic, n (%)		
< 3 ans	91 (53,5%)	44 (52,4%)
≥ 3 ans	76 (44,7%)	39 (46,4%)
Nombre de traitements antérieurs, n (%)		
Moyenne ± ET	2,0 ± 1,0	1,9 ± 0,9
Médiane (minimum, maximum)	2,0 (1,0 ; 5,0)	2,0 (1,0 ; 4,0)
1	55 (32,4%)	37 (44,0%)
2	70 (41,2%)	23 (27,4%)
3	36 (21,2%)	20 (23,8%)
> 3	9 (5,3%)	4 (4,8%)
Rechute vs réfractaire au traitement précédent, n (%)		
En rechute	100 (58,8%)	59 (70,2%)
Réfractaire au précédent traitement	70 (41,2%)	25 (29,8%)
Nombre de rechutes, n(%)		
0 rechute	14 (8,2%)	8 (9,5%)
1 rechute	98 (57,6%)	39 (46,4%)
2 rechutes	46 (27,1%)	27 (32,1%)
3 rechutes	11 (6,5%)	9 (10,7%)
>3 rechutes	1 (0,6%)	1 (1,2%)
Antécédent de chimiothérapie de forte intensité		
Non	139 (81,8%)	66 (78,6%)
Oui	31 (18,2%)	18 (21,4%)
Antécédent de greffe de CSH		
Autologue	30 (17,6%)	18 (21,4%)
Allogénique	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Définie par une (ou plusieurs) lésion(s) supérieure(s) ou égale(s) à 5 cm de diamètre ou 3 lésions dont le diamètre de chacune est supérieur ou égal à 3 cm (examen radiologique)

** Définie par une (ou plusieurs) lésion(s) dont le diamètre est supérieur ou égal à 7cm (examen radiologique)

Critère de jugement principal : survie sans progression/PFS (évaluée par un comité de relecture indépendant)

L'analyse principale a été réalisée le 7 mars 2014 après un suivi médian de 15,9 mois. A cette date, la médiane de survie sans progression a été de 37,6 semaines dans le groupe légalidomide (IC_{95%} [24,0 ; 52,6]) versus 22,7 semaines dans le groupe contrôle (IC_{95%} [15,9 ; 30,1]), soit un gain absolu de + 15 semaines (3,5 mois) (HR= 0,63 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,90], p=0,012).

Tableau 2 : Etude SPRINT - critère de jugement principal (PFS), population ITT

	Groupe légalidomide (N=170)	Groupe contrôle (N=84)
Patients avec un événement, n (%)	106 (62,4%)	59 (70,2%)
Progression	92 (54,1%)	55 (65,5%)
Décès	14 (8,2%)	4 (4,8%)
PFS médiane [IC_{95%}] (semaines)	37,6 [24,0 ; 52,6]	22,7 [15,9 ; 30,1]
HR stratifié [IC _{95%}]	0,63 [0,43 ; 0,90]	
HR non stratifié	0,61 [0,44 ; 0,84]	
Test logrank stratifié, p-value	0,012	
Test logrank non stratifié, p-value	0,003	

Critères secondaires de jugement

A la date de l'analyse, après un suivi médian de 15,9 mois, 128 décès (soit 50,4% de la population ITT) ont été observés : 83 (48,8%) dans le groupe légalidomide et 45 (53,6%) dans le groupe contrôle.

La médiane de survie globale a été de 27,9 mois dans le groupe légalidomide versus 21,2 mois dans le groupe contrôle, sans différence statistiquement significative entre les groupes (HR=0,89 IC_{95%} [0,62 ; 1,28], NS).

Il a été constaté un nombre plus élevé de décès au cours des 20 premières semaines de traitement dans le groupe légalidomide par rapport au groupe contrôle : 22/170 (13%) versus 6/84 (7%). Des analyses univariées et multivariées *post hoc* ont suggéré que la charge tumorale élevée était un facteur de risque de décès précoce ($p < 0,05$). Une charge tumorale élevée a été définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm. Parmi les patients présentant une charge tumorale élevée, il a été observé 20% (16/81) de décès dans le groupe légalidomide et 7% (2/28) dans le groupe contrôle.

S'agissant des autres critères :

- le taux de réponse objective a été de 40% (n=68) versus 10,7% (n=9) dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$) ;
- le temps médian jusqu'à progression a été de 39,3 semaines dans le groupe légalidomide versus 24,7 semaines dans le groupe contrôle (HR=0,62 ; IC_{95%} [0,45 ; 0,87], $p = 0,005$) ;
- aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la durée médiane de la rémission entre le groupe légalidomide (69,6 semaines) et le groupe contrôle (45,1 semaines) (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,29 ; 1,68], NS) ;
- les données de qualité de vie ne sont pas exploitables en raison du caractère ouvert de l'étude.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données de suivi de tolérance de l'étude SPRINT

Le laboratoire a déposé des données d'incidence ajustées à l'exposition pour certains événements d'intérêts particuliers. Ces données ne sont pas reprises dans le présent document dans la mesure où l'EMA ne les a pas validées et ni l'EPAR ni le RCP ne les mentionnent.

La population de tolérance a été de 167 patients dans le groupe légalidomide et de 83 dans le groupe contrôle. Au 7 mars 2014, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 12,9% dans le groupe légalidomide versus 10,7% dans le groupe contrôle. La durée médiane de traitement était de 24,3 semaines dans le groupe légalidomide et de 13,1 semaines dans le groupe contrôle.

Les effets indésirables les plus fréquents et considérés comme liés au traitement ($> 10\%$) ont été comparativement au groupe contrôle :

- Neutropénie : 44,9% versus 32,5%
- Thrombopénie : 30,5% versus 32,5%
- Anémie : 18% versus 16,9%
- Diarrhée : 11,4% versus 4,8%
- Nausée : 3,6% versus 10,8%
- Réaction de poussée tumorale : 9,6% versus 0%

Des événements indésirables de grade 3-4 ont été observés chez 73,7% (n=123) des patients du groupe légalidomide versus 66,3% (n=55) des patients du groupe contrôle. Il s'agissait comparativement au groupe contrôle de neutropénies (43,7% versus 33,7%), thrombopénies (18% versus 27,7%), embolies pulmonaires (4,2% versus 0%) et diarrhées (3,6% versus 0%).

Au total 15 (9,0%) patients du groupe légalidomide et 2 (2,4%) patients du groupe contrôle ont rapporté un EI ayant conduit au décès.

Il a été constaté un taux plus élevé de décès au cours des 20 premières semaines de traitement dans le groupe légalidomide par rapport au groupe contrôle : 22/170 (13%) versus 6/84 (7%). Les

patients ayant une charge tumorale élevée avant l'initiation du traitement présenteraient un risque plus élevé de décès précoce : 20% (16/81) de décès dans le groupe lénalidomide et 7% (2/28) dans le groupe contrôle. Une charge tumorale élevée a été définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm. Bien qu'une causalité définitive n'ait pas été établie, l'EMA recommande l'utilisation de REVLIMID pour le traitement des patients présentant une charge tumorale élevée qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles et dans le cadre d'un suivi étroit.

S'agissant des EI d'intérêt particulier :

- réaction de poussée tumorale (TFR) : 16 patients (9,6%) du groupe lénalidomide ont présenté cet EI versus aucun dans le groupe contrôle. Ces réactions ont toutes été considérées comme liées au lénalidomide et 3 ont été de grade 3-4. Une réaction de poussée tumorale a conduit à l'arrêt du traitement et 2 à une interruption/réduction de dose.
- troubles cardiaques : des arythmies cardiaques ont été observées chez 15 patients (9,6%) du groupe lénalidomide et (4,8%) du groupe contrôle. Trois patients du groupe lénalidomide sont décédés (2 arrêts cardiaques et 1 mort subite) versus aucun du groupe contrôle. De plus, des cardiopathies ischémiques ont été observées plus fréquemment dans le groupe lénalidomide (4,2% versus 0,0%).
- événements thromboemboliques veineux : 7,2% des patients du groupe lénalidomide versus 1,2% des patients du groupe contrôle. Il s'agissait principalement d'embolies pulmonaires (n=7) et de thromboses veineuses profondes (n=3).
- cancers secondaires primitifs : le taux d'incidence pour 100 patients-années était comparable dans les deux groupes : 3,78 et 3,98.

8.2.2 Données issues des PSUR

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

Trois signaux de pharmacovigilance ont été identifiés à partir de la détection de signal : réactivation du virus Epstein-Barr, hypocalcémie grave, hémorragie alvéolaire pulmonaire. Après analyse, ces signaux ont été réfutés et clos et ne nécessitent pas de mise à jour de l'AMM. Cinq cas de grossesses chez des partenaires de patients et un cas d'exposition professionnelle ont été rapportés.

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP mentionne que « Le profil de sécurité global de Revlimid chez les patients présentant un lymphome à cellules du manteau est issu des données de 254 patients ayant participé à l'étude de phase II randomisée contrôlée MCL-002 [...] Les effets indésirables graves observés plus fréquemment (avec une différence d'au moins 2 %) dans le bras traité par le lénalidomide que dans le groupe contrôle dans l'étude MCL-002 ont été :

- neutropénie (3,6 %)
- embolie pulmonaire (3,6 %)
- diarrhée (3,6 %)

Les effets indésirables les plus fréquents survenus plus fréquemment dans le bras traité par le lénalidomide que dans le bras contrôle dans l'étude MCL-002 ont été : neutropénie (50,9 %), anémie (28,7 %), diarrhée (22,8 %), fatigue (21,0 %), constipation (17,4 %), pyrexie (16,8 %) et éruption cutanée (y compris dermatite allergique) (16,2 %).

Dans l'étude MCL-002, il a été globalement observé une augmentation apparente des décès prématurés (au cours des 20 premières semaines). Les patients ayant une charge tumorale élevée avant l'initiation du traitement présentent un risque accru de décès prématuré : des décès prématurés ont été rapportés chez 16/81 patients (20 %) du bras lénalidomide et 2/28 patients

(7 %) du bras contrôle. Les chiffres correspondants sur 52 semaines étaient de 32/81 patients (39,5 %) et 6/28 patients (21 %) (Cf. rubrique 5.1).

Pendant le premier cycle de traitement, le traitement a été arrêté chez 11/81 patients (14 %) ayant une charge tumorale élevée du bras lénalidomide versus 1/28 patients (4 %) du bras contrôle. La survenue d'événements indésirables était la principale raison d'arrêt du traitement pendant le cycle 1 chez les patients ayant une charge tumorale élevée (7/11, 64 %).

Une charge tumorale élevée était définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm. »

Le RCP précise dans la partie « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » que « Le lénalidomide n'est pas recommandé dans le traitement des patients ayant une charge tumorale élevée si d'autres options thérapeutiques sont disponibles. » Un paragraphe spécifique sur les décès précoces dans l'indication évaluée a été ajouté comme suit :

« Décès prématurés

Dans l'étude MCL-002, il a été observé globalement une augmentation apparente des décès prématurés (au cours des 20 premières semaines). Les patients ayant une charge tumorale élevée avant l'initiation du traitement présentent un risque accru de décès prématuré : des décès prématurés ont été rapportés chez 16/81 patients (20 %) du bras lénalidomide et 2/28 patients (7 %) du bras contrôle. Les chiffres correspondants sur 52 semaines étaient de 32/81 patients (40 %) et 6/28 patients (21 %) (voir rubrique 5.1). »

8.2.4 Données du PGR

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

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

Le PGR a été mis à jour pour y ajouter un risque important identifié : réaction de poussée tumorale (« tumor flare réaction ») chez les patients avec un LCM.

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

Données relatives au risque tératogène

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

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

Autres

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

- une étude post-autorisation de suivi de la tolérance en cours et une étude de cohorte destinée à évaluer l'incidence des événements thromboemboliques dans l'indication myélome multiple,
- des études de suivi de post-autorisation non interventionnelles européennes en conformité avec ce qui a été demandé par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM dans l'indication dans les Syndromes Myélodysplasiques (SMD), destinées :

- à évaluer la progression en LAM et la survie globale des patients qui ont reçu au moins une dose de lénalidomide (étude prospective CC-5013 MDS-010) chez les patients traités dans l'indication SMD BR del 5q isolée
- à étudier l'utilisation en pratique courante du lénalidomide dans la prise en charge des SMD (étude prospective CC-5013 MDS-012)
- une étude post-autorisation non interventionnelle, MM-034 destinée à étudier l'incidence et de la mortalité des événements cardiaques chez les patients traités par lénalidomide dans le cadre de l'indication dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué.

Une étude post-autorisation (RRMCL) non interventionnelle a été demandée par l'EMA afin de décrire et d'analyser le lien entre le lénalidomide, le risque de poussée tumorale (« tumor flare réaction ») et la charge tumorale, les SPM et les événements thrombo-emboliques. Le rapport final est attendu en 2022.

8.2.5 Autres données – lettre au professionnels de santé¹⁷

L'ANSM a publié le 9 novembre 2016 une lettre de recommandation aux professionnels de santé pour alerter sur des cas de réactivation virale en particulier chez des patients ayant des antécédents d'infection par le virus de la varicelle et du zona (VHZ), ou le virus de l'hépatite B (VHB).

08.3 Résumé & discussion

Efficacité

Les données d'efficacité du lénalidomide (REVLIMID), en monothérapie, dans le traitement du LCM en rechute ou réfractaire sont issues d'une étude de phase II comparative (étude SPRINT).

Il s'agit d'une étude randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de lénalidomide administré par voie orale jusqu'à progression ou toxicité inacceptable par rapport à une mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur sur la survie sans progression. Les 6 mono-chimiothérapies prédéfinies étaient : cytarabine IV, gemcitabine IV, fludarabine (per os ou IV), rituximab IV et chlorambucil (per os).

Les caractéristiques des patients inclus (n=254) étaient comparables dans les 2 groupes : l'âge médian était de 68 ans et 91,4% d'entre eux avaient un LCM de stade III ou IV. Les caractéristiques de la maladie n'étaient pas comparables entre les groupes et l'on observe que les patients du groupe lénalidomide présentaient un plus mauvais pronostic que ceux du groupe contrôle (score MIPI plus élevé, taux de LDH plus élevé, charge tumorale, hyperleucocytose,...).

Le pourcentage de violation du protocole a été de 22,4% dans le groupe lénalidomide et de 13,1% dans le groupe contrôle.

L'analyse principale (7 mars 2014), a été effectuée après la survenue de 165 événements pour la survie sans progression, soit 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 lénalidomide (37,6 semaines) que dans le groupe mono-chimiothérapie laissée au choix de l'investigateurs (22,7 semaines), soit une différence absolue de +15 semaines (+3,5 mois) (HR= 0,63 ; IC_{95%} [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 lénalidomide 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).

¹⁷ ANSM- Lettre aux professionnels de santé : lénalidomide (Revlimid®) : nouvelles recommandations importantes relatives à la réactivation virale. Novembre 2016

Une proportion élevée des décès précoces survenant dans les 20 semaines après l'instauration du traitement par lénalidomide a été observée dans le sous-groupe de patient présentant une charge tumorale élevée comparativement au groupe contrôle (20% versus 7%). Une charge tumorale élevée a été définie comme la présence d'au moins une lésion mesurant ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm. Une analyse multivariée réalisée en post hoc a suggéré que la charge tumorale élevée à l'initiation était le seul facteur pronostic significatif ($p < 0,05$) des décès précoces. Toutefois en raison du faible nombre de patients analysés, et du caractère post hoc de ces analyses, ces données doivent être interprétées avec précaution. Bien qu'une causalité définitive n'ait pas été établie, l'EMA recommande l'utilisation de REVLIMID chez les patients présentant une charge tumorale élevée uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles et dans le cadre d'un suivi étroit (cf. paragraphe 4.4 du RCP).

Tolérance :

Les événements indésirables de grade 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 lénalidomide versus aucun dans le groupe contrôle.

Discussion :

La Commission souligne que les chimiothérapies administrées en monothérapie dans le groupe contrôle (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) peuvent être 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 SPRINT à la pratique française.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de REVLIMID sur la morbi-mortalité. La transposabilité des résultats n'est pas acceptable dans la mesure où les comparateurs choisis ne correspondent plus à la pratique actuelle. En conséquence, REVLIMID n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

08.4 Programme d'études

- Myélome Multiple

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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le LCM est une maladie agressive qui se caractérise par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes fréquentes et itératives. Au diagnostic, la majorité des patients présente une forme avancée de la maladie et nécessite une mise sous traitement immédiate.

En 1^{ère} ligne, chez les patients éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la prise en charge repose sur un traitement associant rituximab à une polychimiothérapie intensive (ex : à base d'aracytine à forte dose) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Lorsque la greffe n'est pas réalisable (âge, comorbidités, refus, ...), les recommandations préconisent notamment l'instauration du protocole R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-bendamustine (rituximab, bendamustine) considéré comme moins agressif, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab seul (hors AMM). Le bortézomib est une nouvelle option, pour ces patients, approuvée en 2015, en association avec le rituximab, la cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (VR-CAP).

Chez les patients en rechute, les recommandations nationales¹ et internationales^{5,6} mentionnent l'absence de standard de traitement de la maladie. Le traitement doit être adapté en fonction des caractéristiques du patient et de sa maladie, de la réponse et de la durée de la rémission de la ligne précédente ainsi que des traitements antérieurs.

La chimiothérapie intensive, avec greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée aux patients éligibles. Lorsqu'elle n'est pas possible, les alternatives sont les polychimiothérapies, plus ou moins associées au rituximab, ainsi que bortézomib (hors AMM), ibrutinib, lenalidomide et temsirolimus.

Les recommandations de la Société Française d'Hématologie¹ (SFH), datant de 2009, indiquent plusieurs options thérapeutiques : monothérapie sans rituximab (dont fludarabine, thalidomide, temsirolimus, ibritumomab et bortézomib) ainsi que les polychimiothérapies plus ou moins associées au rituximab (R-lenalidomide, R-thalidomide, R-bendamustine).

L'ESMO⁵ mentionne les protocoles R-BAC et R-CHOP ; l'ajout du rituximab étant recommandé lorsque la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6-12 mois. L'ESMO mentionne également le temsirolimus, bortézomib, ibrutinib et le lenalidomide.

Les recommandations NCCN⁶ citent le lenalidomide, plus ou moins associé au rituximab, comme une alternative thérapeutique sans toutefois hiérarchiser les différentes possibilités de traitement. Ibrutinib est également mentionné, en précisant que « le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant et chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire ».

Place de REVLIMID

REVLIMID, en monothérapie, est une option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un lymphome du manteau en rechute ou réfractaire et qui sont inéligibles à la greffe (conformément aux critères de non inclusion de l'étude SPRINT).

Chez les patients présentant une charge tumorale élevée, la Commission recommande l'utilisation de REVLIMID, 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 ≥ 5 cm de diamètre ou d'au moins 3 lésions mesurant ≥ 3 cm.

En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'ibrutinib n'est pas connue.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. Il est rappelé que le lenalidomide est structurellement proche du thalidomide. L'utilisation du lenalidomide est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies (cf RCP).

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le lymphome à cellules du manteau, caractérisé par une évolution rapide, une résistance aux traitements et des rechutes itératives, représente l'entité la plus agressive des lymphomes non hodgkiniens indolents. Il s'agit d'une maladie grave qui met en jeu rapidement le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement spécifique du lymphome à cellules du manteau à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est modéré en raison du gain modeste en survie sans progression, de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale, et du nombre de décès dans les 20 premières semaines de traitement numériquement plus important dans le groupe REVLIMID que dans le groupe comparateur. Une analyse multivariée réalisée en post hoc a suggéré que la charge tumorale élevée à l'initiation serait le seul facteur pronostic significatif ($p < 0,05$) des décès précoces. Par ailleurs, le niveau de preuve de l'étude n'est pas optimal (cf. chapitre 8.1).
- Il existe peu d'alternatives médicamenteuses. L'allogreffe de cellules souches peut être proposée (selon l'éligibilité).
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention et plus.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des lymphomes à cellules du manteau, d'évolution rapide, qui mettent en jeu le pronostic vital ;
 - du besoin médical qui n'est que partiellement couvert, avec peu d'alternatives disponibles parmi lesquelles seul l'ibrutinib est disponible par voie orale ;
 - du nombre restreint de patients relevant de l'indication à savoir les patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire ;
 - de la démonstration de l'impact de REVLIMID uniquement sur la morbidité sans démonstration d'un impact sur la survie globale ni sur la qualité de vie ;
- REVLIMID, en monothérapie, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVLIMID dans l'extension d'indication « lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire » est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de REVLIMID, en monothérapie, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un gain modeste observé sur la survie sans progression en faveur de REVLIMID par rapport à des mono-chimiothérapies qui ne figurent plus dans la prise en charge actuelle,
 - et en l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes REVLIMID et mono-chimiothérapie, avec l'observation de décès dans les 20 premières semaines de traitement numériquement plus importants dans le groupe REVLIMID,
- la Commission considère que REVLIMID en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine,**

gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil) dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.

010.3 Population cible

La population cible de REVLIMID dans cette extension d'indication est constituée des patients adultes un LCM en rechute ou réfractaire.

Le nombre de nouveaux cas de LCM en France est estimé à 659 patients en 2012⁴.

Aucune donnée épidémiologique spécifique des patients atteints de LCM en rechute ou réfractaire n'est actuellement disponible dans la littérature. La quasi-totalité des patients atteints de LCM présentent une rechute et/ou sont réfractaires dès la première ligne de traitement. Selon les experts, environ 75% des patients sont candidats à un traitement ultérieur.

En conséquence, la population cible de REVLIMID dans le traitement des patients adultes ayant un LCM en rechute ou réfractaire, peut être estimée à environ 500 nouveaux cas par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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