

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 FEVRIER 2020

pomalidomide
IMNOVID 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou progression du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission, des circonstances de la rechute, de l'état général du patient et de ses comorbidités.

Place du médicament

IMNOVID en association à une bithérapie par bortézomib / dexaméthasone est un traitement de deuxième ligne et plus chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication(s) concernée(s)	« IMNOVID est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide. »
SMR	Important
ASMR	Compte tenu de : - la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide, - sans toutefois de gain démontré sur la survie globale, - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, - et du besoin médical partiellement couvert, la Commission considère que IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.
ISP	IMNOVID n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	IMNOVID (pomalidomide) en association à une bithérapie par bortézomib / dexaméthasone est un traitement de 2 ^{ème} ligne et plus chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide. Faute de données comparatives, la place d'IMNOVID dans le cadre de cette association n'est pas établie par rapport aux autres associations disponibles en 2 ^{ème} ligne et plus.
Population cible	La population cible incidente d'IMNOVID, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2 ^{ème} ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an (estimation maximale en considérant que tous les patients auraient reçu du lénalidomide en première ligne).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'IMNOVID (pomalidomide) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide ». IMNOVID (pomalidomide) a obtenu cette extension d'indication le 13 mai 2019, date à laquelle son statut de médicament orphelin a été renouvelé.

Pour rappel, IMNOVID (pomalidomide) a déjà été évalué par la commission de la transparence (CT) en association avec la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez des patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (3^{ème} ligne de traitement). Dans son avis du 8 janvier 2014, la CT lui a octroyé un Service Médical Rendu (SMR) important et une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge thérapeutique.¹

IMNOVID (pomalidomide) est un immunomodulateur qui inhibe la prolifération des lignées cellulaires du myélome multiple résistant au lénalidomide (REVLIMID) et exerce un effet synergique avec la dexaméthasone dans les lignées cellulaires sensibles et résistantes au lénalidomide pour induire l'apoptose des cellules malignes. Dans cette indication, le pomalidomide est associé avec le bortézomib, un inhibiteur du protéasome, couplant ainsi les effets immunomodulateurs et cytotoxiques.

Il est à noter un changement de posologie pour cette extension d'indication, avec une prise en continu pendant 2 semaines sur un cycle de 3 semaines de traitement. A cet effet, le laboratoire sollicite l'inscription d'un complément de gamme, en boîte de 14 gélules pour les 4 dosages.

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« Imnovid est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

Imnovid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »

02.2 Posologie

« Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance de médecins expérimentés dans la prise en charge du myélome multiple. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

- *Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone :*

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 8 janvier 2014 pour l'inscription de IMNOVID en association à la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

La dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour les jours 1 à 14 de chaque cycle de 21 jours. Le pomalidomide est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme indiqué dans le tableau 1 ci-dessous.

La dose initiale recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m² par voie intraveineuse ou sous-cutanée une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg par voie orale une fois par jour, aux jours indiqués dans le tableau 1. Le traitement par le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Tableau 1. Schéma posologique recommandé pour Imnovid en association avec le bortézomib et la dexaméthasone

Cycles 1-8	Jour (de chaque cycle de 21 jours)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	•			•				•			•										
Dexaméthasone (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Cycle 9 et cycles suivants	Jour (de chaque cycle de 21 jours)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomide (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•							
Bortézomib (1,3 mg/m ²)	•							•													
Dexaméthasone (20 mg) *	•	•						•	•												

* Pour les patients dont l'âge est > 75 ans, voir les populations particulières.

Pour commencer un nouveau cycle de pomalidomide, le taux de neutrophiles doit être $\geq 1 \times 10^9/L$ et le taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. [...] »

03 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une hémopathie maligne rare, due à la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). L'évolution d'une MGUS vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Le diagnostic est posé sur la présence de deux critères : Ig monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration, et plasmocytose médullaire ≥ 10 %, et confirmé à l'aide d'un myélogramme par ponction médullaire, qui permet de détecter l'infiltration plasmocytaire quantitativement et qualitativement anormale. Un bilan d'imagerie est nécessaire pour évaluer l'atteinte osseuse. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans.²

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.³ Avant l'arrivée des nouveaux traitements, la survie des patients à 5 ans était inférieure à 50 %.^{3,4} Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.⁵

² HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

³ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome> (consulté le 08/01/2020)

⁴ R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

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

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)⁶ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.^{7,8}

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.⁹

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie.¹⁰ La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission, des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général du patient et de ses comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO) ou le carfilzomib (KYPROLIS), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone.^{11,12,13} Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénalidomide/dexaméthasone (Rd). KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd.¹⁴

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, IMNOVID (pomalidomide) en association à la dexaméthasone est un traitement de recours.¹ FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.¹⁵ Enfin, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie représente également une option chez les patients en rechute et réfractaire, pour lesquels les

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

⁷ Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl 4):iv52-iv61.

⁸ National Comprehensive Cancer Institute. Multiple Myeloma. Featured Updates to the NCCN Guidelines. Version 3, 2018 <http://www.nccn.org/content/16/1/11.full.pdf+html>

⁹ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

¹⁰ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/01/2020)

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 février 2018 pour l'inscription de DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 5 juillet 2017 et du 21 février 2018 pour l'inscription de NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 février 2018 pour l'inscription de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 13 avril 2016 pour l'inscription de FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

traitements antérieurs incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. Néanmoins, son utilisation plus précoce en 2^{ème} ligne en association à un inhibiteur du protéasome ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.¹⁶

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus, le besoin est partiellement couvert. Il subsiste néanmoins un besoin pour de nouveaux traitements permettant de prolonger la survie des patients tout en améliorant leur qualité de vie.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22 novembre 2017 pour l'inscription de DARZALEX en monothérapie, chez les patients pour lesquels les traitements antérieurs incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMNOVID (pomalidomide), en association au bortézomib et à la dexaméthasone, sont les traitements utilisés chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide (2^{ème} ligne et plus).

04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
A partir de la 2 ^{ème} ligne						
VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques	Non	Velcade, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Rééval)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u> (<u>Insuffisant</u> en association à la doxorubicine liposomale pégylée)	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3 ^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui (coll)
REVLIMID (lénalidomide) Celgene	Oui	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.	06/06/2012 (Rééval)	Important	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	Oui (coll)

					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.	
KYPROLIS (carfilzomib) Amgen SAS	Non	Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Rééval)	Important	Compte tenu de : - de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide+dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois, - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois, - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3), la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Oui (coll)
		Kyprolis en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (Inscription)	Important	Compte tenu : - de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois), - d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]), - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %, la Commission considère que KYPROLIS en association	Oui (coll)

					à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.	Oui (coll)
NINLARO (Ixazomib) <i>Takeda</i>	Non	NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/07/2017 (Inscription)	Important	Compte-tenu : - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture avec toutefois une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Oui (coll + SS)
A partir de la 3^{ème} ligne						
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur	13/04/2016 (Inscription)	Modéré	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant	Non

		incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.			déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Darzalex en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	22/11/2017 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne, la Commission considère que Darzalex en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui (Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité EMPLICITI (élotuzumab), qui dispose d'une AMM européenne depuis le 11/05/2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement, a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 « en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. » Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent d'IMNOVID (pomalidomide), néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a jamais évalué dans aucune de ses indications.

A noter que les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute.^{1,17,18} Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles en 2^{ème} ligne de traitement.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de IMNOVID (pomalidomide) sont les médicaments cités dans le tableau (déjà évalués par la Commission), la spécialité EMPLICITI (élotuzumab, jamais évaluée par la Commission) ainsi que l'autogreffe de cellules souches.

¹⁷ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. Blood. 2007; 110: 3557-3560.

¹⁸ Weber D, Dimopoulos M, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 ; 357 :2133-42.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (pas de demande)	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-
Suède	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
Portugal	En cours	-
Grèce	En cours	-
Danemark	Oui	Dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, dont le lénalidomide. Le traitement doit être utilisé après un traitement daratumumab + bortézomib + dexaméthasone ou daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone ou plus tôt si le daratumumab est contre-indiqué.
Suisse	En cours	-
Japon	Oui	AMM
USA	Non	-
Canada	En cours	-

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	08/01/2014 Inscription
Indication	Imnovid est indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients lourdement prétraités, réfractaires et en particulier chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, IMNOVID représente un traitement de recours.
ASMR (libellé)	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'IMNOVID (pomalidomide) repose sur une étude clinique de phase III, randomisée, comparative, ouverte, réalisée chez 559 patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement, dont le lénalidomide. L'objectif principal était d'évaluer la supériorité de l'ajout d'IMNOVID (pomalidomide) à l'association bortézomib / dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone seule, en termes de survie sans progression.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude MM-007 (OPTIMISMM)

Référence	CC-4047-MM-007: A Phase 3, multicenter, randomized, open label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma ¹⁹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT 01734928
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du pomalidomide associé au bortézomib et à la dexaméthasone à faible dose (PVd) par rapport à la bithérapie Vd (bortézomib et dexaméthasone à faible dose) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à au moins une ligne de traitement, dont le lénalidomide, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant.
Type de l'étude	Étude de supériorité de phase 3, multicentrique, randomisée, ouverte, <i>versus</i> comparateur actif, stratifiée sur l'âge, le nombre de régimes de traitements antérieurs et le taux de $\beta 2M$ à l'inclusion.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 15/01/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26/10/2017 Etude conduite dans 133 centres (Europe, Etats Unis, Canada, Russie, Israël, Turquie et Japon), dont 8 centres en France ayant inclus 30 patients.
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans ; - myélome multiple avec maladie mesurable ($EPS^{20} \geq 0.5$ g/dL ou $EPU^{21} \geq 200$ mg/24h), réfractaire ou en rechute ; - ayant reçu 1 à 3 traitements antérieurs, incluant le lénalidomide pendant au moins 2 cycles consécutifs ; - progression documentée de la maladie durant ou après le dernier traitement du myélome ; - statut de performance ECOG 0, 1 ou 2 ; - acceptation des mesures contraceptives.
Principaux critères de non inclusion	- maladie progressive documentée au cours du traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose d'un traitement contenant du bortézomib ; - neuropathie périphérique de grade 2 avec douleur, 3 ou 4 dans les 14 jours précédant la randomisation ; - myélome multiple non sécrétant ; - une des anomalies biologiques suivantes : neutrophiles $< 1000/\mu L$, hémoglobine < 8 g/dL, plaquettes $< 75\ 000/\mu L$ chez les patients dont $< 50\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse étaient des plasmocytes ou plaquettes $< 30\ 000/\mu L$ chez les patients dont $\geq 50\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse étaient des plasmocytes, calcémie corrigée $> 13,5$ mg/dL,

¹⁹ Richardson P, Bensmaine A, Doerr T, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 May 13; 10.1016/S1470-2045(19)30152-4

²⁰ Electrophorèse des protéines sériques

²¹ Electrophorèse des protéines urinaires

	aspartate aminotransférase (ASAT) sérique ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3,0 x limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine sérique totale > 1,5 x LSN ; - insuffisance rénale sévère nécessitant une dialyse ; - antécédents de tumeurs malignes autres que le myélome multiple, sauf si le patient était en rémission depuis au moins 5 ans, à l'exception des tumeurs malignes non invasives suivantes : carcinome basocellulaire de la peau, carcinome épidermoïde de la peau, carcinome in situ du col utérin, carcinome in situ du sein, découverte histologique d'un cancer de la prostate (T1a ou T1b) ou cancer de la prostate en cours de traitement curatif ; - traitement antérieur avec du pomalidomide ; - antécédents d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité au thalidomide, au lénalidomide, au bortézomib, au mannitol ou à la dexaméthasone ; - éruption cutanée ≥ grade 3 au cours d'un traitement antérieur par le thalidomide ou le lénalidomide ; - électrocardiogramme anormal cliniquement pertinent lors du screening ; - insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV) ; - infarctus du myocarde dans les 12 mois précédant le début du traitement ; - angor instable ou mal contrôlé, y compris l'angor de Prinzmetal ; - grossesse ou allaitement.
Schéma de l'étude	d/c : discontinued ; Tx : treatment Figure 1. Schéma de l'essai MM-007 Les critères de stratification à la randomisation étaient les suivants : - l'âge (≤ 75 ans vs > 75 ans). - le nombre de régimes de traitements antérieurs (1 vs > 1) - le taux de β2M à l'inclusion (< 3,5 mg/L vs ≥ 3,5 à ≤ 5,5 vs > 5,5)
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées selon un ratio 1 : 1 pour recevoir : <u>Groupe Pvd</u> : - pomalidomide : 4 mg <i>per os</i> de J1 à J14 de chaque cycle de 21 jours ; - bortézomib : 1,3 mg/m²/dose par voie sous-cutanée les J1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8, puis J1 et J8 des cycles suivants ; - dexaméthasone à faible dose : 20 mg/j (≤ 75 ans) ou 10 mg/j (> 75 ans) <i>per os</i> les jours J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des cycles 1 à 8 et les jours J1, 2, 8 et 9 des cycles suivants ; <u>Groupe Vd</u> : - bortézomib : 1,3 mg/m²/dose par voie sous-cutanée les J1, 4, 8 et 11 des cycles 1 à 8, puis J1 et J8 des cycles suivants ; - dexaméthasone à faible dose : 20 mg/j (≤ 75 ans) ou 10 mg/j (> 75 ans) <i>per os</i> les jours J1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 des cycles 1 à 8 et les jours J1, 2, 8 et 9 des cycles suivants. Chaque cycle de traitement comprenait 21 jours. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le schéma posologique utilisé dans l'étude était conforme à l'AMM. Des interruptions de traitement ou une réduction des doses en cas de mauvaise tolérance étaient possibles, selon des conditions définies au protocole.

	<u>Traitements concomitants</u> : une prophylaxie contre le zona devait être envisagée pour tous les patients recevant le bortézomib. Une prophylaxie anti thrombotique était demandée chez les patients du groupe PVd ou pour les patients ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Un traitement par biphosphonates était autorisé pour les patients ayant une maladie osseuse associée au myélome multiple. Les patients pouvaient recevoir si besoin des facteurs de croissance hématopoïétiques, des transfusions de plaquettes ou de globules rouges, à la discrétion de l'investigateur.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'adjudication centralisé et indépendant (IRAC) et définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès, selon les critères IMWG (International Myeloma Working Group).²²
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> - Taux de réponse objective (ORR, <i>objective response rate</i>) évalué par un comité indépendant (IRAC) et défini par la proportion de patients ayant au moins une réponse, selon les critères IMWG (réponse complète stricte, réponse complète, très bonne réponse partielle, réponse partielle, réponse minimale, maladie stable, maladie en progression).²² - Survie globale (SG) définie par le délai entre la randomisation et le décès, toute cause confondue. <u>Autres critères de jugement secondaires +/- exploratoires :</u> - Durée de réponse, définie par le délai entre la première réponse et la progression ou décès quel qu'en soit la cause ; - ORR : même définition que pour le critère principal mais selon les critères EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) ; - Temps jusqu'à progression, défini par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie évaluée par le comité indépendant selon les critères IMWG ; - Délai de réponse, défini pour les répondeurs par le délai entre la randomisation et la première réponse documentée selon les critères IMWG ; - SSP 2, définie par le délai entre la randomisation et la seconde progression objective de la maladie ou décès, toute cause confondue ; - Délai jusqu'à échec du traitement, en tant qu'analyse de sensibilité de la SSP, défini par le délai entre la randomisation et l'arrêt du traitement toute cause confondue (progression de la maladie, décès, arrêt de l'étude...) - Analyses en sous-groupes de la SSP et SG. - Qualité de vie des patients évaluée selon deux échelles spécifiques : EORTC QLQ-MY20 et EORTC QLQ-C30²³ et selon une échelle générale : l'EQ-5D.²⁴
Taille de l'échantillon	Initialement, afin de mettre en évidence une augmentation de la SSP médiane d'au moins 33 % entre les deux groupes de traitement (la médiane de SSP attendue dans le groupe contrôle Vd étant de 9 mois et celle dans le groupe traité PVd de 12 mois), avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral de 5 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 544 patients randomisés (correspondant à 381 événements attendus parmi environ 70 % de la population ITT dans l'analyse finale de la SSP). Le protocole a ensuite été modifié (amendement n°5 du 14/06/2017) afin de tenir compte des résultats des études de phase III ENDEAVOR, CASTOR et PANORAMA-1, avec une SSP médiane de 7 à 8 mois dans le groupe contrôle Vd chez les patients préalablement traités par lénalidomide. De ce fait, le nombre d'événements attendus a finalement été estimé à 320 (correspondant approximativement à un taux d'événements de 57 % sur 559 patients randomisés), afin de mettre en évidence une différence de 27 % entre les 2 groupes de traitement (médiane de SSP attendue dans le groupe PVd de 12 mois <i>versus</i> 8,8 mois dans le groupe contrôle Vd), avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral de 5 %.

²² Les critères de réponse selon l'IMWG sont présentés en Annexe 1.

²³ European Organization for Research and Treatment of Cancer Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma and Questionnaire developed to assess the quality of life of cancer patient

²⁴ EuroQol 5 dimensions

	L'analyse finale de la SG devait avoir lieu après l'observation de 379 décès pour mettre en évidence une augmentation de la SG médiane de 33 % dans le groupe PVd par rapport à Vd (médianes respectives de 40 mois <i>versus</i> 30 mois), avec une puissance de 75 % et un risque alpha bilatéral de 0,05.																
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal (SSP) :</u> L'étude prévoyait une analyse intermédiaire de futilité de la SSP après la survenue d'environ 191 événements (limite de futilité : p = 0,932) et l'analyse finale de la SSP après la survenue de 320 événements. <u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés (ORR et SG) :</u> Si l'analyse finale de la SSP était significative (p < 0,05, bilatéral), l'ORR était ensuite testé au même niveau de significativité (p < 0,05, bilatéral). Si le résultat de l'ORR était significatif, au moment de l'analyse finale de la SSP, une analyse intermédiaire de SG était conduite (à 50 % du nombre total de décès attendus pour l'analyse finale de SG, avec un risque alpha de 0,031). L'analyse finale de la SG était prévue après la survenue de 379 décès. Tableau 1 : Etude MM-007 – Séquence hiérarchique prévue au protocole <table><tr><th>Critère</th><th>Analyse intermédiaire de futilité de la SSP</th><th>Analyse finale de la SSP et de l'ORR Analyse intermédiaire de la SG</th><th>Analyse finale de SG</th></tr><tr><td>SSP</td><td>p > 0,932</td><td>p < 0,05</td><td></td></tr><tr><td>ORR</td><td></td><td>p < 0,05</td><td></td></tr><tr><td>SG</td><td></td><td>p < 0,031</td><td>p < 0,028</td></tr></table> La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour décrire la survenue des événements au cours du temps (survie sans progression, survie globale) et les comparaisons ont été analysées par un test du Log-Rank non stratifié. <u>Autres critères de jugement secondaires / exploratoires :</u> en l'absence de contrôle du risque alpha, ces critères de jugement sont considérés exploratoires. Des analyses de sensibilité selon les règles de censure (FDA / EMA) ainsi que des analyses en sous-groupe étaient prévues au protocole, notamment en fonction de : - l'âge : ≤ 75 ans > 75 ans ; ≤ 65 ans > 65 ans ; - statut de performance ECOG : 0 vs >0 ; - risque cytogénétique : haut risque vs non à haut risque ; - nombre de régimes de traitement antérieurs : 1 vs > 1 ; 2 vs > 2 ; - nombre de lignes de traitement antérieures : 1 vs > 1 ; 2 vs > 2 ; - β2-microglobuline à l'inclusion : < 3,5 vs ≥ 3,5 à ≤ 5,5 vs > 5,5 mg/L ; - score ISS : stade I vs stade II vs stade III ; - statut réfractaire au lénalidomide dans le dernier régime contenant du lénalidomide : oui vs non ; - statut réfractaire à la dernière ligne de traitement. En l'absence de gestion du risque alpha, ces analyses sont considérées exploratoires. <u>Population d'analyse :</u> - Population en intention de traiter (ITT), définie comme l'ensemble des patients randomisés, qu'ils aient reçu ou non le traitement alloué, utilisée pour l'analyse principale d'efficacité. - Population de tolérance, définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement alloué, utilisée pour l'analyse principale de la tolérance. - Population évaluable (EE : efficacy evaluable), définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement alloué, et chez lesquels l'évaluation initiale de la maladie et au moins une évaluation ultérieure ou un événement entrant dans la définition de la survie sans progression étaient documentés. Cette population a été utilisée pour l'analyse finale des critères de jugement exploratoires. Principaux amendements au protocole : au total 5 amendements	Critère	Analyse intermédiaire de futilité de la SSP	Analyse finale de la SSP et de l'ORR Analyse intermédiaire de la SG	Analyse finale de SG	SSP	p > 0,932	p < 0,05		ORR		p < 0,05		SG		p < 0,031	p < 0,028
	Critère	Analyse intermédiaire de futilité de la SSP	Analyse finale de la SSP et de l'ORR Analyse intermédiaire de la SG	Analyse finale de SG													
	SSP	p > 0,932	p < 0,05														
	ORR		p < 0,05														
	SG		p < 0,031	p < 0,028													

- Amendement 1 (27/03/2014) : ajout de la qualité de vie et de la SSP 2 comme critères exploratoires de l'étude, changement de la voie d'administration du bortézomib IV pour une administration par voie sous cutanée.
- Amendements 3 (16/10/2015), 4 (09/12/2015) et 5 (14/06/2017) : révision des hypothèses statistiques modifiant la taille de l'échantillon.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 559 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 281 dans le groupe PVd et 278 dans le groupe Vd. A la date du gel de base pour l'analyse principale (26/10/2017), après un suivi médian de 15,9 mois [IC95% : 0 – 57,4 mois], 33 % (93/281) des patients du groupe PVd étaient toujours sous traitement *versus* 16 % (45/278) dans le groupe Vd.

Les raisons les plus fréquentes des sorties d'étude ont été : la progression du myélome multiple (39 % dans le groupe PVd *versus* 47 % dans le groupe Vd) et les effets indésirables (11 % dans le groupe PVd *versus* 18 % dans le groupe Vd), voir figure 2.

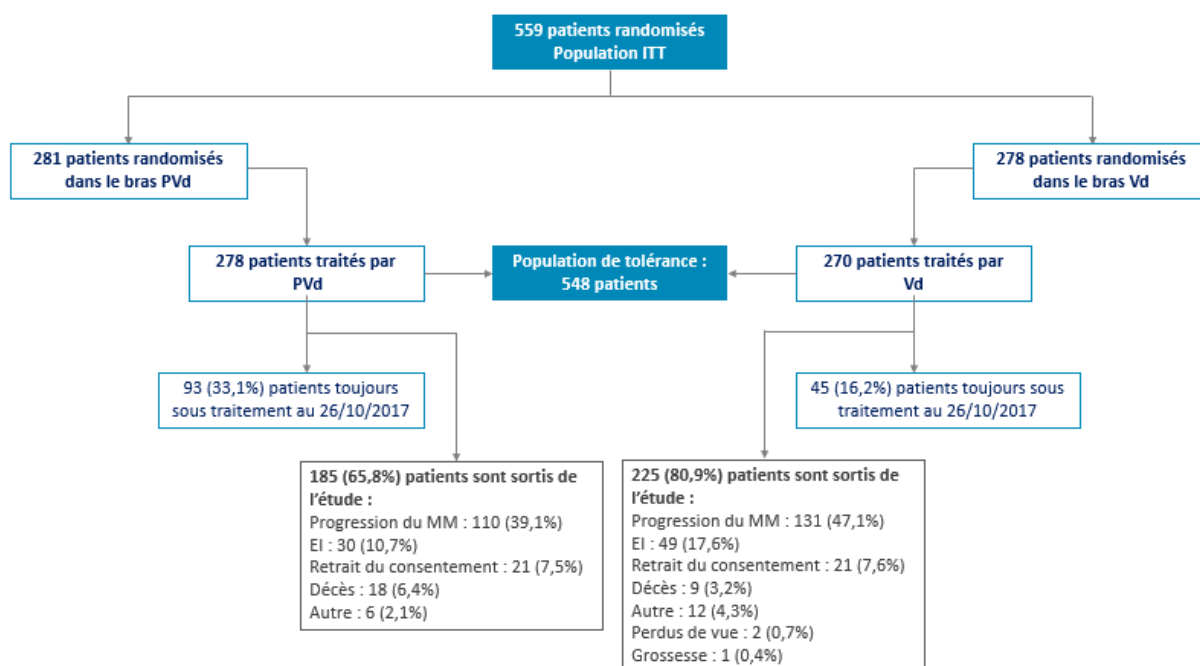


Figure 2 : Répartition des patients dans l'étude MM-007

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude étaient homogènes dans les 2 groupes. Il s'agissait majoritairement d'hommes (54 %). L'âge médian était de 68 ans (min – max : 27 – 89), avec 57 % de patients âgés de plus de 65 ans. L'ancienneté du diagnostic était en médiane de 4 ans. Les patients avaient un bon état général (> 90 % avaient un statut ECOG ≤ 1) et la moitié d'entre eux avait un score pronostique favorable pour cette maladie (stade I selon la classification ISS, absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque). Le myélome était pour les deux tiers des patients de type Ig G et à chaîne légère kappa. Des lésions osseuses étaient retrouvées chez les deux tiers des patients (cf Tableau 2).

Au total, 40 % des patients étaient traités pour une première rechute (2^{ème} ligne), 40 % pour une deuxième rechute (3^{ème} ligne) et 20 % avaient déjà reçu 3 lignes de traitement. Tous les patients avaient reçu du lénalidomide et 70 % d'entre eux y étaient réfractaires (dont 60 % en dernier traitement reçu). Les autres traitements antérieurs étaient le bortézomib (72 %), le thalidomide (25 %), la dexaméthasone (98 %), les alkylants (84 %, principalement le melphalan), les anthracyclines (23 %, principalement la doxorubicine) et les alcaloïdes (14 %, principalement la vincristine).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MM-007

	Groupe PVd (N = 281)	Groupe Vd (N = 278)	Total (N = 559)
Age (ans)			
Moyenne (écart-type)	65,9 (10,1)	66,1 (10,1)	66,0 (10,14)
Médiane	67,0	68,0	68,0
≤ 65	123 (43,8)	120 (43,2)	243 (43,5)
> 65	158 (56,2)	158 (56,8)	316 (56,5)
Sexe, n (%)			
Homme	155 (55,2)	147 (52,9)	302 (54,0)
Délai depuis le diagnostic initial (ans)			
Médiane	4,00	4,30	4,20
Statut de performance ECOG, n (%)			
0	149 (53,0)	137 (49,3)	286 (51,2)
1	121 (43,1)	119 (42,8)	240 (42,9)
2	11 (3,9)	22 (7,9)	33 (5,9)
Stade selon classification ISS ^a			
Stade I	149 (53,0)	138 (49,6)	287 (51,3)
Stade II	85 (30,2)	90 (32,4)	175 (31,3)
Stade III	47 (16,7)	50 (18,0)	97 (17,4)
Anomalie cytogénétique, n (%)			
Haut risque	61 (21,7)	49 (17,6)	110 (19,7)
Del(17p)	28 (10,0)	21 (7,6)	49 (8,8)
t(4;14)	37 (13,2)	29 (10,4)	66 (11,8)
t(14;16)	4 (1,4)	7 (2,5)	11 (2,0)
Non-haut risque	137 (48,8)	132 (47,5)	269 (48,1)
Manquant ou non évaluable	83 (29,5)	97 (34,9)	180 (32,2)
Type de myélome, n (%)			
Ig A	58 (20,6)	56 (20,1)	114 (20,4)
Ig G	193 (68,7)	185 (66,5)	378 (67,6)
Ig M	2 (0,7)	0	2 (0,4)
Type de chaîne légère, n (%)			
Kappa	181 (64,4)	176 (63,3)	357 (63,9)
Lambda	97 (34,5)	91 (32,7)	188 (33,6)
Myélome à chaîne légère, n (%)			
Kappa	12 (4,3)	16 (5,8)	28 (5,0)
Lambda	13 (4,6)	10 (3,6)	23 (4,1)
Présence de lésions osseuses, n (%)			
Présence de plasmocytomes, n (%)	183 (65,1)	192 (69,1)	375 (67,1)
Présence de plasmocytomes, n (%)	19 (6,8)	20 (7,2)	39 (7,0)
Nombre de lignes antérieures ^b			
Médiane	2,0	2,0	2,0
1	111 (39,5)	115 (41,4)	226 (40,4)
2	117 (41,6)	104 (37,4)	221 (39,5)
3	53 (18,9)	58 (20,9)	111 (19,9)
Traitement antérieur par lénalidomide, n (%)			
Lénalidomide	281 (100)	278 (100)	559 (100)
Réfractaires au lénalidomide	200 (71,2)	191 (68,7)	391 (70)
Réfractaire comme dernier traitement reçu	178 (63,3)	167 (60,1)	345 (61,7)
Critère de stratification 1 : Age, n (%)			
≤ 75	235 (83,6)	231 (83,1)	466 (83,4)
> 75	46 (16,4)	47 (16,9)	93 (16,6)
Critère de stratification 2 : Distribution des régimes de antérieurs pour le myélome, n (%)			
1	98 (34,9)	95 (34,2)	193 (34,5)
2	118 (42,0)	107 (38,5)	225 (40,3)
3	64 (22,8)	75 (27,0)	139 (24,9)
>3	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Critère de stratification 3 : β2-Microglobuline à l'inclusion, n (%)			
< 3,5 mg/L	156 (55,5)	147 (52,9)	303 (54,2)
≥ 3,5 à ≤ 5,5 mg/L	78 (27,8)	81 (29,1)	159 (28,4)
> 5,5 mg/L	47 (16,7)	50 (18,0)	97 (17,4)

^a Système international de stadification ; ^b La ligne intègre la notion de progression

► Critère de jugement principal (population ITT)

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression (SSP)** évaluée par un comité indépendant et définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie selon les critères IMWG ou le décès. A la date de l'analyse finale (26/10/2017), après la survenue de 316 événements correspondant à un suivi médian de 15,9 mois, la médiane de SSP dans le groupe PVd a été de 11,2 mois [IC95% : 9,7 – 13,7] *versus* 7,1 mois dans le groupe Vd [IC95% : 5,9 – 8,5], soit un gain absolu de +4,1 mois (HR = 0,61 [IC95% : 0,49 – 0,77] ; $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 défini dans le protocole, différence statistiquement significative). La SSP à 6 et 12 mois a été respectivement de 73,4 % et 49,5 % dans le groupe PVd *versus* 56,6 % et 32,5 % dans le groupe Vd (cf. figure 3).

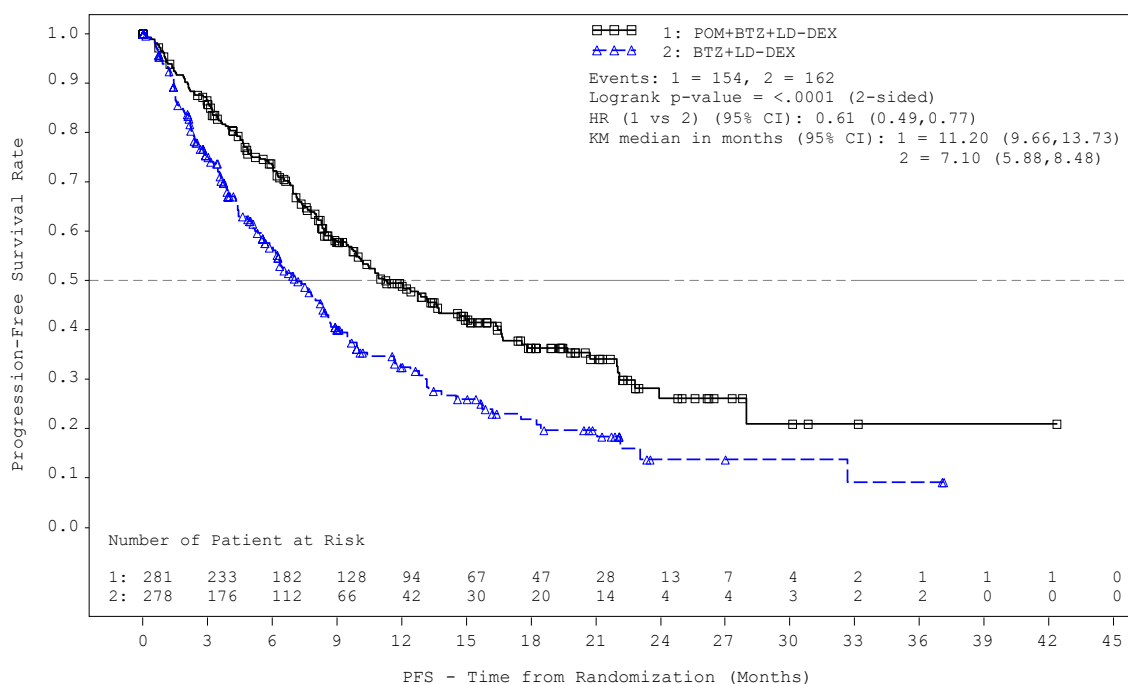


Figure 3 : Essai MM-007 – Courbes de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un comité indépendant (population ITT, analyse principale du 26 octobre 2017)

Dans le groupe PVd, 45 % des patients (127/281) ont été censurés *versus* 42 % (116/278) dans le groupe Vd. Les raisons étaient l'absence d'événement à la date de l'analyse principale (32 % *versus* 16 %), l'arrêt de l'étude (12 % dans les deux groupes), la prise d'une nouvelle thérapie du myélome multiple (4 %), la progression ou le décès après ≥ 2 évaluations manquées (3 %).

Les résultats des analyses en sous-groupes pré spécifiées sur le critère de jugement principal ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, à l'exception des patients ayant une clairance rénale < 45 mL/min. En l'absence de gestion du risque alpha, ces analyses restent exploratoires ; les résultats (forest plot) sont présentés à titre informatif en Annexe 2 de l'avis.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population ITT)

- **Taux de réponse objective (ORR, objective response rate)**, évalué par un comité indépendant IRAC lors de l'analyse finale de la SSP. L'ORR défini par la proportion de patients ayant au moins une réponse selon les critères IMWG (réponse complète stricte, réponse complète, très bonne réponse partielle, réponse partielle) a été de 82 % dans le groupe PVd *versus* 50 % dans le groupe Vd, OR = 5,0 [IC95% : 3,3 – 7,5] ; $p < 0,001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,05 défini dans le protocole, différence statistiquement significative), cf. Tableau 3.

Tableau 3. Essai MM-007 – Taux de réponse au traitement selon les critères IMWG (population ITT, analyse finale du 26 octobre 2017)

	Groupe PVd (N = 281)	Groupe Vd (N = 278)
Réponse complète stricte	9 (3,2)	2 (0,7)
Réponse complète	35 (12,5)	9 (3,2)
Très bonne réponse partielle	104 (37,0)	40 (14,4)
Réponse partielle	83 (29,5)	88 (31,7)
Maladie stable	32 (11,4)	106 (38,1)
Progression	11 (3,9)	16 (5,8)
Non évaluable	7 (2,5)	17 (6,1)

- **Survie globale (SG)**, définie par le délai entre la randomisation et le décès, toute cause confondue. A la date de l'analyse finale de la SSP, après un suivi médian de 15,9 mois, le protocole prévoyait une analyse intermédiaire de la SG. La proportion de décès a été de 31 % (87/281) dans le groupe PVd et 32 % (89/278) dans le groupe Vd. La médiane de SG dans le groupe Vd a été de 31,2 mois [IC95% : 27 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe PVd. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été observée dans cette analyse intermédiaire (HR = 0,98 [IC95% : 0,7 – 1,3] ; p = 0,89, supérieur au seuil de risque alpha de 0,031 défini dans le protocole). La survie à 24 mois et 36 mois a été respectivement de 60 % et 51 % dans le groupe PVd *versus* 61 % et 40 % dans le groupe Vd (figure 4).

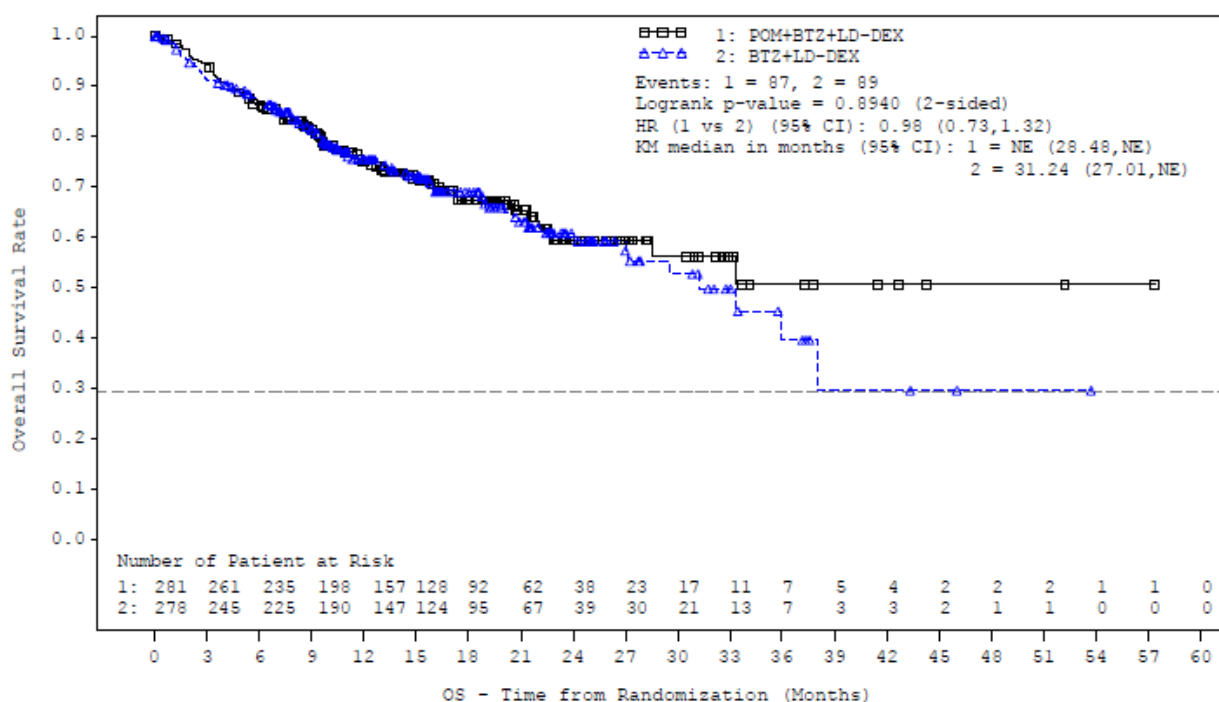


Figure 4 : Essai MM-007 – Courbes de Kaplan-Meier de la SG (population ITT, analyse intermédiaire du 26 octobre 2017)

Autres critères de jugement secondaires / exploratoires

L'étude prévoyait l'évaluation d'un critère de jugement secondaire (la durée de réponse) et de 9 critères de jugement exploratoires. En l'absence de hiérarchisation de ces critères et de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats jugés cliniquement pertinents sont présentés à titre exploratoire.

A la date de l'analyse finale de la SSP, la durée médiane de réponse évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG a été de 13,7 mois [IC95% : 10,9 – 18,1] dans le groupe PVd et de 10,9 mois [IC95% : 8,1 – 14,8] dans le groupe Vd. Le temps jusqu'à progression selon les

critères IMWG d'après l'évaluation par le comité indépendant a été de 13,1 mois [IC95% : 10,5 – 16,6] dans le groupe PVd et de 7,8 mois [IC95% : 6,3 – 8,7] dans le groupe Vd.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide a été analysée dans l'étude MM-007, à l'aide de 3 questionnaires :

- EORTC QLQ-C30, spécifique du cancer, ayant évalué l'état physique et émotionnel, la douleur et la fatigue ;
- EORTC QLQ-MY20, spécifique du myélome multiple, ayant évalué les symptômes de la maladie, les effets indésirables du traitement, l'image corporelle et les perspectives d'avenir ;
- EQ-5D, questionnaire général ayant évalué les domaines suivants : mobilité, capacité à prendre soin de soi, activités quotidiennes, douleur et dépression.

Compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse de la qualité de vie, sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique MM-007

► Population de tolérance

La population de tolérance correspond à la population ITT modifiée, définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (pomalidomide, bortézomib ou dexaméthasone faible dose). A la date de l'analyse principale sur le critère de jugement principal, cette population était constituée de 548 patients (278 patients dans le groupe PVd et 270 patients dans le groupe Vd). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 8,8 mois dans le groupe PVd, correspondant à 12 cycles de traitement (min – max : 1 – 57) et de 4,9 mois dans le groupe Vd, soit 7 cycles de traitement (min – max : 1 – 53).

► Evénements indésirables (EI)

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un EI : 99,6 % dans le groupe PVd et 97,8 % dans le groupe Vd. Les EI les plus fréquents dans le groupe PVd *versus* le groupe Vd ont été la neuropathie sensitive périphérique (48 % *versus* 37 %), la neutropénie (47 % *versus* 11 %), la fatigue (37 % *versus* 26 %), la thrombocytopénie (37 % *versus* 38 %), la constipation (37 % *versus* 24 %), la diarrhée (34 % *versus* 30 %), l'œdème périphérique (34 % *versus* 20 %), l'anémie (28 % *versus* 27 %) et la fièvre (23 % *versus* 12 %).

Une proportion d'EI de grade 3-4 plus importante a été observée dans le groupe PVd : 90 % *versus* 70 % dans le groupe Vd, ainsi que des EI de grade 5 : 10 % des patients (27/278) dans le groupe PVd *versus* 4 % (12/270) dans le groupe Vd. Il s'agissait pour les EI de grade 3-4 les plus fréquents de la neutropénie (42 % dans le groupe PVd *versus* 9 % dans le groupe Vd), la thrombocytopénie (27 % *versus* 29 %), l'anémie (14 % dans les 2 groupes) et la pneumonie (12 % *versus* 6 %).

► Evénements indésirables graves (EIG)

Un EI grave a été observé chez 57 % (159/278) des patients du groupe PVd *versus* 42 % (114/270) dans le groupe Vd. L'EIG le plus fréquemment rapporté (incidence ≥ 10%) dans le groupe PVd et le groupe Vd était la pneumonie (12 % et 6 % respectivement). Les autres EIG (différence de ≥ 2% dans le groupe PVd *versus* Vd) ont été la fièvre (4 % *versus* 2 %), les infections des voies respiratoires inférieures (3 % *versus* 1 %), l'embolie pulmonaire (3 % *versus* 0,4 %), les infections des voies respiratoires (2 % *versus* 0) et les chocs septiques (2 % *vs* 0).

► Décès

A la date de l'analyse principale du 26 octobre 2017, 172 patients (31 %) étaient décédés, en proportion similaire entre les 2 groupes. Les causes du décès les plus fréquentes ont été la progression du myélome multiple, en particulier le myélome à plasmocytes (18 % dans le groupe PVd *versus* 22 % dans le groupe Vd) et les infections (5 % dans les 2 groupes).

► Arrêts de traitement

Des EI ont conduit à l'arrêt du traitement chez 29 % des patients du groupe PVd (dont 11 % du au pomalidomide) *versus* 19 % dans le groupe Vd. Une diminution de dose a été nécessaire chez 72 % des patients du groupe PVd *vs* 52 % dans le groupe Vd.

Les causes d'arrêt du pomalidomide ont été principalement la fatigue (1,4 %), la neuropathie sensitive périphérique (1 %) et l'embolie pulmonaire (1 %).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables d'intérêt particulier les plus fréquents (> 10 %) ont été : les infections (80 % dans le groupe PVd *versus* 65 % dans le groupe Vd), les neuropathies périphériques (55 % *versus* 43 %), les neutropénies (51 % *versus* 13 %), les thrombocytopénies (37 % *versus* 39 %), les somnolences incluant les vertiges et confusions (21 % *versus* 13 %), les saignements (17 % *versus* 16 %), les arythmies cardiaques (16 % *versus* 6 %) et les événements thromboemboliques (12 % *versus* 3 %).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

L'AMM d'IMNOVID (pomalidomide) a été obtenue sous condition d'application du PGR et des mesures de réduction des risques qui lui sont liées, incluant le programme de prévention de la grossesse. Le PGR européen a été mis à jour et approuvé en mars 2019 (version 15.1). Il comporte les risques importants identifiés et potentiels suivants :

Tableau 4 : PGR d'IMNOVID (version 15.1 – mars 2019)

Risques importants identifiés	- Risque tératogène
	- Infection grave due à une neutropénie et pancytopenie
	- Thrombocytopénie et saignement
	- Insuffisance cardiaque
	- Cancers cutanés non-mélanome
Risques importants potentiels	- Autres cancers secondaires
	- Arythmie cardiaque
Informations manquantes	- Aucune

Depuis l'octroi de l'AMM, le risque de cancers cutanés non mélanome a notamment été ajouté parmi les risques importants identifiés (auparavant ce risque était inclus dans le risque de cancers secondaires, sans distinction du type de cancer, comme risque important potentiel). Le risque d'insuffisance cardiaque est passé de risque important potentiel à risque important identifié.

7.3.3 Données issues des PSUR

Des données issues du PSUR n°9 (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 8 février 2018 au 7 février 2019 sur l'utilisation d'IMNOVID (pomalidomide) toutes indications confondues ont été déposées par le laboratoire. Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence en date du 8 janvier 2014, les effets indésirables suivants ont été ajouté au RCP :

- fréquents : pancytopenie, angioedème, réactions allergiques (angioedème, urticaire), pneumopathie interstitielle diffuse, zona, hémorragie gastro-intestinale ;
- peu fréquents : syndrome de lyse tumorale, hépatite, carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire ;
- de fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome de DRESS, réactivation du virus de l'hépatite B.

7.3.4 Données issues du RCP

Selon la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP :

« - *Le pomalidomide en association avec le bortézomib et la dexaméthasone* :

Les affections hématologiques et du système lymphatique les plus fréquemment rapportées ont été la neutropénie (46,8 %), la thrombopénie (36,7 %) et l'anémie (28,4 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la neuropathie périphérique sensitive (47,8 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), thrombopénie (27,3 %) et anémie (14,0 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été la pneumonie (11,5 %). Les autres effets indésirables graves rapportés ont été la pyrexie (4,0 %), l'infection des voies respiratoires inférieures (2,9 %), l'embolie pulmonaire (2,9 %), la grippe (2,9 %) et l'insuffisance rénale aiguë (2,9 %). »

7.3.5 Autres informations

Le suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM au moment de l'AMM par le biais d'un registre de suivi des patients en conditions réelles d'utilisation dans les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant IMNOVID (pomalidomide) a été clôturé en date du 14/11/2017.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de IMNOVID (pomalidomide), en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide, repose sur une étude clinique de phase III, randomisée, comparative, ouverte, réalisée chez 559 patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer la supériorité de la triple association pomalidomide, bortézomib, dexaméthasone (PVd) par rapport à la bithérapie bortézomib / dexaméthasone (Vd) chez les patients préalablement traités par le lénalidomide. Le schéma posologique utilisé dans l'étude était conforme à l'AMM de IMNOVID (pomalidomide) dans cette indication en trithérapie.

Au total, 281 patients ont été inclus dans le groupe PVd et 278 dans le groupe Vd, d'âge médian 68 ans. L'ancienneté du diagnostic était en médiane de 4 ans. Deux tiers des patients présentaient des lésions osseuses et la moitié d'entre eux avait un score pronostique favorable (stade I de la classification ISS, absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque). Au total, 40 % des patients étaient traités pour une 1^{ère} rechute. Les patients avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement. Tous avaient reçu au préalable du lénalidomide et la majorité d'entre eux (70 %) y était réfractaire. Les autres traitements antérieurs étaient la dexaméthasone (98 %), le melphalan (70 %), le bortézomib (72 %), la doxorubicine (18 %) et la vincristine (10 %).

■ Efficacité

La survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG était le critère de jugement principal. Après un suivi médian de 15,9 mois (analyse finale), la médiane de SSP dans le groupe PVd a été de 11,2 mois [IC95% : 9,7 – 13,7] versus 7,1 mois dans le groupe Vd [IC95% : 5,9 – 8,5], soit un gain absolu de +4,1 mois (HR = 0,6 [IC95% : 0,5 – 0,8] ; p < 0,0001, différence statistiquement significative). La SSP à 12 mois a été 49,5 % dans le groupe PVd vs 32,5 % dans le groupe Vd.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, le taux de réponse objective (ORR) évalué par un comité indépendant selon les critères IMWG a été de 82 % dans le groupe PVd versus 50 % dans le groupe Vd (OR = 5,0 [IC95% : 3,3 – 7,5] ; p < 0,001, différence statistiquement significative). A la date de l'analyse finale de la SSP, le protocole prévoyait une analyse intermédiaire de la survie globale (SG). La proportion de décès a été similaire entre les

deux groupes (31 %). La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe PVd et a été de 31,2 mois dans le groupe Vd [IC95% : 27 – NA]. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été observée (HR = 0,98 [IC95% : 0,7 – 1,3] ; p = 0,89).

Des données de qualité de vie des patients évaluée via un questionnaire général et deux questionnaires spécifiques du myélome multiple sont disponibles mais aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la qualité de vie étant donné la réalisation de l'étude en ouvert et le caractère exploratoire de cette analyse, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples.

► Tolérance

La durée médiane de traitement a été de 8,8 mois dans le groupe PVd (12 cycles) et de 4,9 mois dans le groupe Vd (7 cycles). La tolérance observée dans l'étude a été cohérente avec le profil de tolérance connu de chacun des médicaments associés et majoritairement gérable par des diminutions ou interruptions de dose. Les événements indésirables (EI) ont été plus nombreux dans le groupe PVd, avec notamment des neuropathies sensitives périphériques (48 % *versus* 37 %), des neutropénies (47 % *versus* 11 %) et une fatigue (37 % *versus* 26 %). L'incidence d'EI de grade 3-4 a été plus importante dans le groupe PVd (90 % *versus* 70 %), avec notamment les neutropénies (42 % *versus* 9 %) et les pneumonies (12 % *versus* 6 %). Les événements indésirables graves ont été plus fréquents dans le groupe PVd (57 % *versus* 42 %) ; le plus fréquemment rapporté (≥ 10 %) était la pneumonie.

► Discussion

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) associé au protocole Vd (bortézomib + dexaméthasone) par rapport au protocole Vd administré seul, en 2^{ème} ligne de traitement et plus, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant (gain absolu de +4,1 mois), dans une étude randomisée, ouverte, après un suivi médian limité (16 mois), avec une réduction de 40 % du risque de progression ou décès (HR = 0,61 [IC95% : 0,49 – 0,77] ; p < 0,0001) ;
- et de l'absence de gain démontré à ce jour sur la survie globale des patients (analyse finale attendue Q3 2021) ;
- de la transposabilité des résultats à l'ensemble des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins une ligne de traitement à base de lénalidomide ;
- de la fréquence d'événements indésirables plus élevée dans le groupe PVd, avec notamment davantage de neutropénies sévères (42 % vs 9 %) et pneumonies sévères (12 % vs 6 %) ;
- du besoin médical partiellement couvert chez des patients ayant déjà reçu du lénalidomide, par les traitements ayant récemment intégré la stratégie thérapeutique en 2^{ème} ligne et plus ;
- et de l'impact non démontré sur la qualité de vie ;

l'impact supplémentaire de IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, IMNOVID n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert chez les patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide.

07.5 Programme d'études

Etudes en cours évaluant le pomalidomide, à l'initiative de Celgene ou d'autres laboratoires :

Numéro essai / Désignation de l'étude	Titre de l'essai	Traitements des bras de l'essai	Fin d'essai estimée le
NCT01946477 CC-4047-MM-014	A Phase 2, Multicenter, Multi-cohort, Open-label Study of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Based Therapy in the First or Second Line Setting	Daratumumab/ Pomalidomide/ Dexamethasone vs Pomalidomide/ dexamethasone	01/03/2025
NCT02807454 FUSION-MM-003	A Phase 2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Durvalumab/ Daratumumab/ Pomalidomide/ Dexamethasone vs Daratumumab/ Durvalumab	05/07/2020
NCT03180736 EMN-14	A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lénalidomide and a Proteasome Inhibitor	Daratumumab/ Pomalidomide/ Dexamethasone vs Pomalidomide/ Dexamethasone	01/07/2023
NCT02990338 ICARIA-MM	A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Isatuximab/ Pomalidomide/ Dexamethasone vs Pomalidomide/ Dexamethasone	Mars 2021
NCT02654132 ELOQUENT-3	An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma	Elotuzumab/ Pomalidomide/ Dexamethasone vs Pomalidomide/ Dexamethasone	01/12/2020
NCT03567616 M16-085	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation and Expansion Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Venetoclax/ Pomalidomide/ Dexamethasone	22/01/2021
NCT02244125 IC 2013-05	A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial	Pomalidomide/ Cyclophosphamide/ Dexamethasone	12/2020

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.^{7,8}

Le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée ou non à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2017 intègrent la possibilité d'une ACSP jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général.⁷ Après une autogreffe, le recours à un éventuel traitement de consolidation et d'entretien reste discuté ; un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) en monothérapie est en cours d'évaluation par la Commission.

En 2^{ème} ligne, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles. Le choix du traitement dépend notamment de l'âge, du type de traitements antérieurs et de la réponse obtenue, de la disponibilité des CSP, de l'état général du patient et de ses comorbidités. Si la durée de première réponse est élevée avec une rechute tardive, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé. Ces dernières années, de nouveaux médicaments ont intégré la stratégie thérapeutique en 2^{ème} ligne de traitement et plus, tels que le daratumumab (DARZALEX)¹¹, l'ixazomib (NINLARO)¹² ou le carfilzomib (KYPROLIS)¹³, en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénalidomide/dexaméthasone (Rd). A ce jour, KYPROLIS en association à Rd est le seul schéma à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. En l'absence de données comparatives entre ces traitements (DARZALEX, NINLARO et KYPROLIS), le choix doit se faire en fonction du profil clinique des patients et du profil de tolérance. KYPROLIS en association à la dexaméthasone (en bithérapie) est également une option de traitement de 2^{ème} ligne et plus (gain en survie sans progression de 9,3 mois par rapport au protocole Vd).¹⁴ De manière générale, chez un patient en rechute après un traitement par lénalidomide, il est recommandé d'utiliser des associations à base de bortézomib et dexaméthasone.⁷

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, IMNOVID (pomalidomide) en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours.¹ FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.¹⁵ Enfin, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. Néanmoins, son utilisation plus précoce en 2^{ème} ligne en association à un inhibiteur du protéasome ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.¹⁶

Au-delà de 3 lignes de traitement, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

Place de IMNOVID dans la stratégie thérapeutique :

IMNOVID (pomalidomide) en association à une bithérapie par bortézomib / dexaméthasone est un traitement de deuxième ligne et plus chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide. Faute de données comparatives, la place d'IMNOVID dans le cadre de cette association n'est pas établie par rapport aux autres associations disponibles en 2^{ème} ligne et plus.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ IMNOVID (pomalidomide) est un traitement spécifique du myélome multiple, à visée curative, chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone est important.
- ▶ Les alternatives disponibles à ce stade de la prise en charge sont les médicaments cités dans le chapitre 04. « Comparateurs cliniquement pertinents ».
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne et plus, chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire et ayant déjà reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple, en particulier en rechute ou réfractaire,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert chez des patients ayant déjà reçu au moins un traitement incluant le lénalidomide,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
 - et de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,
- IMNOVID n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMNOVID (pomalidomide) est important dans l'indication de l'AMM « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide,
- sans toutefois de gain démontré sur la survie globale,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients,
- et du besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.

09.3 Population cible

La population cible d'IMNOVID (pomalidomide) est représentée par les patients ayant un myélome multiple préalablement traité par lénalidomide (2^{ème} ligne de traitement et plus). Selon une étude réalisée à partir des registres de cancers du réseau Francim, l'incidence nationale du myélome multiple est estimée à 5 442 patients en 2018.²

Le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 % et 20 %.^{25,26} Par conséquent, l'incidence des patients nécessitant un traitement est estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

La proportion de patients recevant du lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement n'est pas connue. Par approximation et sachant d'après avis d'expert qu'une grande majorité d'entre eux est concernée, le calcul a été fait en considérant que 100 % des patients atteints de myélome multiple recevaient du lénalidomide en 1^{ère} ligne de traitement. Par conséquent, l'estimation qui suit est surestimée.

En considérant d'après une étude européenne²⁷ que le recours à un traitement de 2^{ème} ligne concerne 60 à 70 % des patients traités, la population cible de IMNOVID en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients prétraités par lénalidomide peut être estimée entre 2 612 et 3 238 patients.

Estimation

Au vu de ces éléments, la population cible incidente d'IMNOVID, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an (estimation maximale en considérant que tous les patients auraient reçu du lénalidomide en première ligne).

²⁵ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;340-345.

²⁶ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

²⁷ Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P, Yong K. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol*. 2016 Oct;175(1):66-76.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 5 février 2020 Date d'adoption : 19 février 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>IMNOVID 1 mg, gélule</u> Boite de 14 (CIP : 34009 301 864 2 8) Boite de 21 (CIP : 34009 274 579 6 8) <u>IMNOVID 2 mg, gélule</u> Boite de 14 (CIP : 34009 301 864 3 5) Boite de 21 (CIP : 34009 274 580 4 0) <u>IMNOVID 3 mg, gélule</u> Boite de 14 (CIP : 34009 301 864 5 9) Boite de 21 (CIP : 34009 274 581 0 1) <u>IMNOVID 4 mg, gélule</u> Boite de 14 (CIP : 34009 301 864 6 6) Boite de 21 (CIP : 34009 274 582 7 9)
Demandeur	CELGENE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 05/08/2013 Date du rectificatif d'AMM pour l'extension d'indication et les compléments de gamme : 13/05/2019 PGR dont programme de prévention de la grossesse
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi : 08/10/2009, renouvelé le 13/05/2019) Rétrocession Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. 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 : prescription limitée à 1 mois de traitement, un test de grossesse doit être réalisé tous les mois dans les 3 jours précédents 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.
Classification ATC 2018	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunomodulateurs L04A Immunomodulateurs L04AX Autres immunomodulateurs L04AX06 Pomalidomide

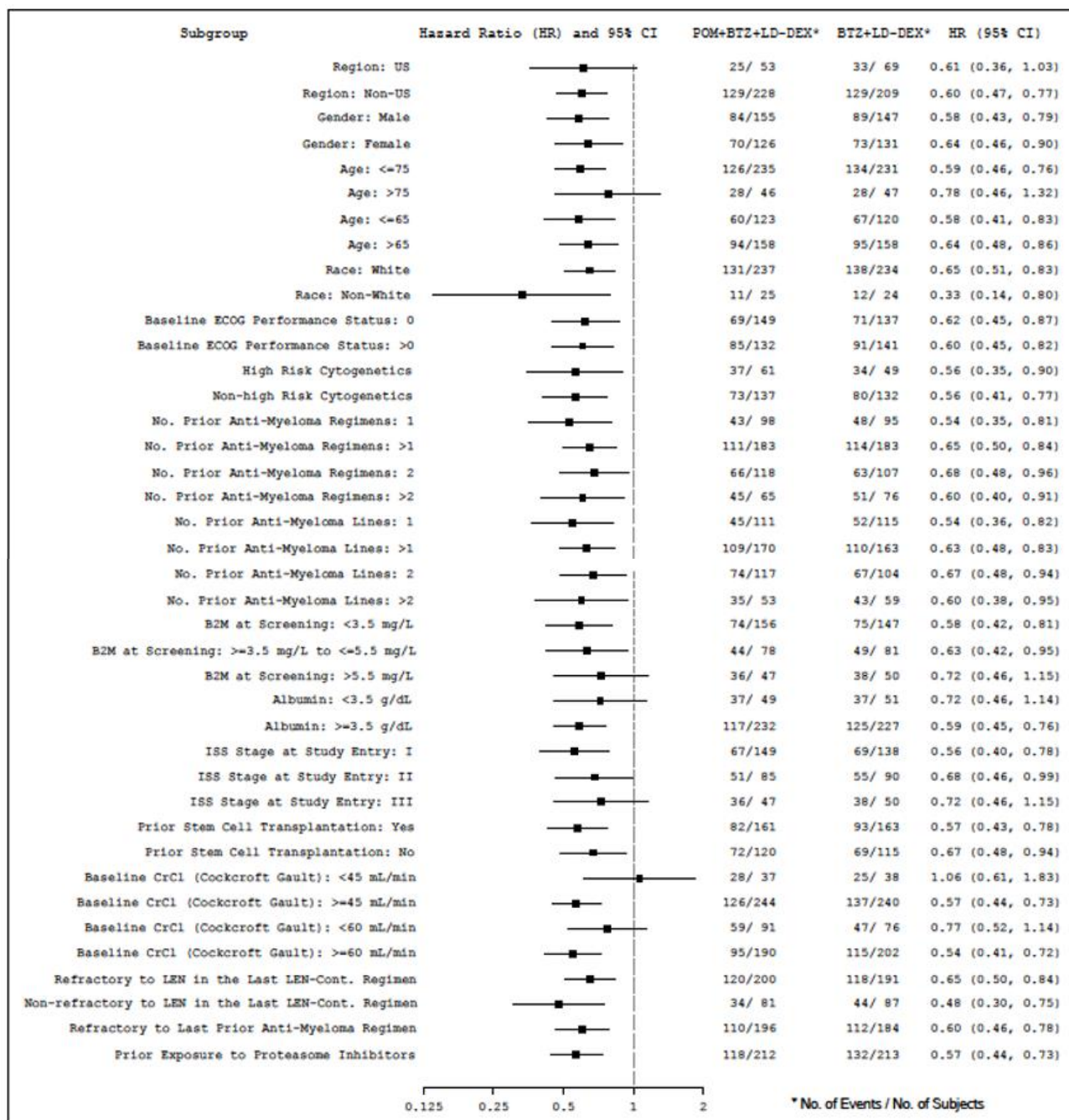
ANNEXE 1 : DEFINITION DES TYPES DE REPONSES SELON L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP (IMWG) ²⁸

Catégorie de réponse	Critères
Réponse complète stricte (RCs)	Réponse complète, ET ratio de CLL normal, ET absence de cellules clonales dans la moelle osseuse par immunohistochimie ou immunofluorescence.
Réponse complète (RC)	Immunofixation négative du sérum et des urines, ET disparition des plasmocytomes des tissus mous, ET ≤ 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme.
Très bonne réponse partielle (TBRP)	Ig monoclonale détectable par immunofixation sérique ou urinaire et non détectable par électrophorèse, OU réduction ≥ 90 % de l'Ig monoclonale sérique et Ig monoclonale urinaire < 100 mg par 24 h.
Réponse partielle (RP)	Réduction ≥ 50 % de l'Ig monoclonale sérique et réduction ≥ 90 % de l'Ig monoclonale urinaire des 24h ou < 200 mg par 24 h. Si l'Ig monoclonale sérique ou urinaire n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre les taux de CLL impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'Ig monoclonale. Si ni l'Ig monoclonale, ni le dosage de CLL ne sont mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire à la place de l'Ig monoclonale, sous réserve que le pourcentage de base soit ≥ 30 %. En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP, RP ou de progression.
Progression de la maladie	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur la plus basse pour au moins un des points suivants : - Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 0,5 g/dL), - Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg/24h), - pour les patients dont les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les CLL impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/dL), - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être ≥ 10%), OU Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmocytomes des tissus mous préexistants, OU Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 11,5 mg/dL ou 2,65 mmol/L) ne pouvant être attribué à une autre cause.

CLL = chaîne légère libre

²⁸ Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73

ANNEXE 2 : ANALYSE EN SOUS-GROUPE DU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL



B2M = β 2 microglobulin; BTZ = bortezomib; CI = confidence interval; CrCl = creatinine clearance; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FDA = Food and Drug Administration; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; ISS = International Staging System; ITT = intent-to-treat; LD-DEX = low-dose dexamethasone; LEN = lenalidomide; NO = number; POM = pomalidomide; US = United States

Figure 4 : Essai MM-007 – Analyse en sous-groupe de la SSP évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG (population ITT, analyse principale du 26 octobre 2017) (source CSR MM-007, figure 4 p114-115)