



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 SEPTEMBRE 2020

légalidomide

REVLIMID 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt)¹.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de rechute d'un lymphome folliculaire chez les patients non-réfractaires au rituximab, les traitements dépendent du traitement reçu lors des lignes précédentes, du type et de la durée de la rémission obtenue antérieurement et de la dissémination de la maladie. Ils reposent sur :

- une immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine) différente de celle instaurée précédemment pour diminuer le risque de résistance (bendamustine après CHOP ou inversement) ou,

¹ Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire et au périmètre de l'indication remboursable retenu par la Commission à l'issue de son évaluation, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM (« REVLIMID est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité »)

- une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet ou,
- une greffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

En troisième ligne et plus, un traitement par ZYDELIG (idelalisib) peut être proposé, chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures.

Place du médicament

En cas de rechute d'un lymphome folliculaire chez les patients non-réfractaires au rituximab, un protocole de deuxième ligne est proposé. Le traitement dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de la rémission obtenue antérieurement et de la dissémination de la maladie. Le traitement de deuxième ligne des patients non réfractaires au rituximab repose sur une nouvelle chimiothérapie (de type CHOP, bendamustine ou CVP) en association au rituximab. En l'absence de donnée comparative de REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab par rapport aux protocoles de chimiothérapie standards en association au rituximab, son utilisation doit donc être réservée aux situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable. Chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures, sa place par rapport à ZYDELIG (idelalisib) en monothérapie n'est pas connue faute de donnée comparative. La Commission souligne qu'aucune donnée étayant l'intérêt d'un traitement par REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab au-delà de 12 cycles de 28 jours n'est disponible.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	REVLIMID en association avec le rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt). ²
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de lénalidomide au rituximab par rapport au rituximab administré seul, pendant une durée maximum de 12 cycles de 28 jours, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de +25,3 mois (HR = 0,46 ; IC95 % [0,34- 0,62]), - de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale, critère secondaire exploratoire de l'étude considéré comme plus cliniquement pertinent que la survie sans progression dans le lymphome folliculaire en rechute, - des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (rituximab en monothérapie) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française en particulier pour les patients pour lesquels une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP est réalisable (qui représentaient 71% des patients de l'étude), - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).</p>
ISP	REVLIMID n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique dans son extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En cas de rechute d'un lymphome folliculaire chez les patients non-réfractaires au rituximab, un protocole de deuxième ligne est proposé. Le traitement dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de la rémission obtenue antérieurement et de la dissémination de la maladie. Le traitement de deuxième ligne des patients non réfractaires au rituximab repose sur une nouvelle chimiothérapie (de type CHOP, bendamustine ou CVP) en association au rituximab. En l'absence de donnée comparative de REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab par rapport aux protocoles de chimiothérapie standards en association au rituximab, son utilisation doit donc être réservée aux situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable. Chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures, sa place par rapport à ZYDELIG (idélalisib) en monothérapie n'est pas connue faute de donnée comparative.</p> <p>La Commission souligne qu'aucune donnée étayant l'intérêt d'un traitement par REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab au-delà de 12 cycles de 28 jours n'est disponible.</p>
Population cible	La population cible de REVLIMID (lénalidomide) en 2 ^{ème} ligne et plus dans cette indication serait au maximum de 1 700 patients par an.

² Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire et au périmètre de l'indication remboursable retenu par la Commission à l'issue de son évaluation, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM (« REVLIMID est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité »)

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de REVLIMID (lénalidomide), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans une extension d'indication plus restreinte que l'indication d'AMM.

REVLIMID (lénalidomide), a obtenu le 18/12/2019 une AMM « *en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20) pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité* ». Selon le RCP la posologie initiale recommandée de REVLIMID (lénalidomide) dans cette indication est de 20 mg par voie orale sur 21 jours par cycle de 28 jours, pendant 12 cycles de traitement au maximum.

Le laboratoire demande la prise en charge de REVLIMID (lénalidomide), en association avec le rituximab, dans le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

Il est souligné que l'indication initialement revendiquée auprès de l'EMA par le laboratoire dans le cadre de sa demande d'AMM était la suivante : « en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire ou un lymphome de la zone marginale [LZM] préalablement traité ». L'EMA a restreint l'AMM aux patients ayant un lymphome folliculaire de grade 1, 2 ou 3a préalablement traité et a exclu les patients ayant un LZM.

Il s'agit de la première évaluation par la CT de REVLIMID (lénalidomide) dans le traitement du lymphome folliculaire. Pour rappel, REVLIMID (lénalidomide) a fait l'objet d'autres évaluations par la CT dans le traitement du myélome multiple, du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire et des syndromes myélodysplasiques de risque faible à délétion 5q.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Myélome multiple

REVLIMID est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

REVLIMID est indiqué en association avec la dexaméthasone, ou avec le bortézomib et la dexaméthasone ou avec le melphalan et la prednisone (voir rubrique 4.2 du RCP), pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.

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

Syndromes myélodysplasiques

REVLIMID est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées.

Lymphome à cellules du manteau

REVLIMID est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Lymphome folliculaire

REVLIMID est indiqué, en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité. »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont un groupe hétérogène de maladies définies par une prolifération anormale de cellules lymphoïdes. Au sein des LNH peuvent être distinguées les formes « agressives » des formes « indolentes » (LNHi). Ces dernières représentent entre 40 à 50% des LNH et le lymphome folliculaire (LF) représente la forme histologique la plus fréquente des LNHi (environ 80%)³.

Le LF est caractérisé par une prolifération de cellules lymphoïdes de la lignée B dont la structure nodulaire à architecture folliculaire est conservée. Du fait de son évolution lente, le LF peut être compatible avec une vie sans traitement en cas d'absence de retentissement sur la santé (absence de compression, ou envahissement d'organe à risque, de cytopénies, de signes généraux ou symptômes locaux). En effet, le pronostic à long terme des formes d'évolution indolente ne semble pas dépendre de la précocité du traitement³.

En 2018, en France, l'incidence du LF a été estimée à 3 066 nouveaux cas, dont 54% chez l'homme. La médiane d'âge de survenue est de 65 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme⁴. Des données épidémiologiques récentes ont montré que la survie globale nette est proche de 87% à 5 ans (période 2005-2010) et de 71% à 10 ans⁵.

Chez les patients ayant une rechute précoce (< 24 mois) suite à un traitement de 1^{ère} ligne par R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone), une étude récente⁶ a montré que le taux de survie à 5 ans était de 50%.

Le score FLIPI est utilisé comme index pronostique du LF. Il tient compte de l'âge du patient, du taux d'hémoglobine, du taux de LDH, du stade de la maladie et du nombre de sites ganglionnaires. Il permet de définir trois groupes pronostiques de patients :

- les patients à haut risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 53%,
- les patients à risque intermédiaire, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 78%,
- les patients à faible risque, dont la survie à 5 ans en première ligne est estimée à 91%.

Le grade histologique des lymphomes folliculaires est défini par l'OMS selon le nombre de centroblastes observés au microscope. Les LF de grade 1-2 sont des LF de forme indolente, ainsi

³ Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Guide – Affection de longue durée - Haute Autorité de Santé (HAS) ; 2012

⁴ Defossez G, 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 <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁵ Monnereau A., Uhry Z., Bossard N. et al Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016. INVS

⁶ Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22.

que ceux de grade 3a généralement, tandis que les LF de grade 3b sont considérés comme des LF de forme agressive et traités comme des lymphomes diffus à grandes cellules B⁷.

Les critères d'instauration d'un traitement sont les signes d'évolutivité clinique (syndrome inflammatoire, LDH, beta 2 microglobuline ou retentissement sur l'état général évalué par le score de performance status de l'OMS) et l'existence d'une masse tumorale importante ou compressive. Aucun traitement y compris les intensifications avec greffe de cellules souches ne permet d'espérer une guérison.

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales⁸ et internationales^{7,9} les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP¹⁰ ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab¹¹. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab¹².

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement de première ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne^{7,8,9} reposent sur :

- une nouvelle immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)^{13,14}.

Les recommandations de l'ESMO⁷ précisent que rituximab est ajouté à la chimiothérapie uniquement si la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6 mois. Dans le cas contraire un traitement par chimiothérapie seule est recommandé par l'ESMO. Il est précisé que la chimiothérapie choisie doit différer de celle initiée précédemment pour diminuer le risque de résistance (bendamustine après CHOP ou vice versa). Selon les recommandations NCCN 2020⁹ et SFH 2009⁸, la reprise du rituximab en association à la chimiothérapie, quelle que soit la durée de la rémission de la ligne précédente, peut être proposée. L'association obinutuzumab (GAZYVARO)-bendamustine peut aussi être utilisée en induction, suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab, en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab¹⁵,

- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- et/ou une autogreffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

En troisième ligne et plus, un traitement par idelalisib (ZYDELIG) peut être proposé^{7,9,16}.

Dans le lymphome folliculaire préalablement traité (2ème ligne et plus) chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (les immuno-chimiothérapies incluant rituximab, la radio-immunothérapie, la greffe de cellules souches ou l'idelalisib). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

⁷ Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): 83-90

⁸ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009.

⁹ B-cells lymphomas, version 1.2020 – National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), 2020.

¹⁰ Rituximab + cyclophosphamide, vincristine et prednisone

¹¹ Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 18 juillet 2012

¹² Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 18 avril 2018

¹³ Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 04 novembre 1998

¹⁴ Avis de la commission de la Transparence pour MABTHERA en date du 08 novembre 2006

¹⁵ Avis de la commission de la Transparence pour GAZYVARO en date du 08 mars 2017

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence pour ZYDELIG en date du 17 juin 2015

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de REVLIMID (légalidomide) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité (2ème ligne et plus) non réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt¹⁷. D'après les recommandations internationales^{7,8}Erreur ! Signet non défini.,⁹Erreur ! Signet non défini. il s'agit de :

- En deuxième ligne et plus : les polychimiothérapies, associées ou non au rituximab, incluant les protocoles CHOP, CVP ou bendamustine (et aussi chlorambucil ou cyclophosphamide chez les patients qui sont susceptibles de ne pas tolérer les protocoles précédemment cités). A noter que la bendamustine dispose d'une AMM spécifique chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association. Rituximab peut être ajouté en induction, ou en entretien (cf. ci-dessous).
- En troisième ligne et plus : les polychimiothérapies sus-citées et l'idelalisib¹⁶.

S'agissant spécifiquement de MABTHERA (rituximab) et ses biosimilaires, il dispose de deux AMM dans le LF en 2ème ligne et plus (rechute ou réfractaires), dont une spécifique pour le traitement d'entretien (avis de la Commission de la Transparence du 8 novembre 2006^{13, 14}. SMR important, ASMR de niveau I en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle). Les recommandations de l'ESMO⁷ précisent, qu'en 2ème ligne et plus, il ne doit être ajouté que si la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6 mois. Néanmoins, d'après les avis d'experts français et selon les recommandations NCCN 2020⁹ et SFH 2009⁸, la reprise du rituximab en association à la chimiothérapie, quelle que soit la durée de la rémission de la ligne précédente, peut être proposée. Selon les recommandations NCCN 2020, l'utilisation du rituximab en monothérapie peut être appropriée pour les patients en rechute tardive, en particulier en cas de faible masse tumorale.

L'absence de consensus sur le retraitement par rituximab en cas d'échec (notamment à un traitement par immunochimiothérapie) est liée à la difficulté à déterminer si la résistance provient du rituximab ou de la chimiothérapie et à l'absence d'étude sur le mécanisme et la réversibilité ou non de l'immunoséquence (contrairement au phénomène de chimiorésistance)¹⁵.

Au vu de ces éléments et au regard de la pratique clinique française, MABTHERA (rituximab) est un comparateur cliniquement pertinent de REVLIMID (légalidomide).

¹⁷ Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT** identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ENDOXAN* (Cyclophosphamide) <i>Baxter</i> Et génériques	Non	Lymphome non hodgkinien	13/04/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
ADRIBLASTINE* (doxorubicine) <i>Pfizer</i> Et génériques	Non	Lymphomes non hodgkiniens	23/05/2012 (Complément de gamme)	Important	Non disponible	Oui
ONCOVIN* (vincristine) <i>EG labo</i> Et génériques	Non	[...] seul ou en association avec d'autres médicaments oncolytiques, pour le traitement : des lymphomes malins, y compris la maladie de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkinien.	15/02/2006 (Renouvellement d'inscription)	Important	Non disponible	Oui
CHLORAMINOPHENE (chlorambucil) <i>Techni-Pharma</i>	Non	Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	27/02/2019 (Réévaluation)	Important	Non disponible	Oui
LEVACT* (bendamustine) <i>Mundipharma</i> Et génériques	Non	Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.	29/06/2016 (Réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	Compte tenu des données, limitées à une étude non comparative déjà évaluée, et de la place restreinte de la monothérapie par LEVACT dans le traitement du lymphome non hodgkinien indolent en progression, l'apport thérapeutique de LEVACT ne peut être quantifié dans ce contexte. Par conséquent, la Commission considère que LEVACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
ZYDELIG (idelalisib) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Zydelig est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes antérieures de traitement.	17/06/2015	Important	ZYDELIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.	Oui
ZEVALIN (ibrutumomab tiuxétan) <i>Cis Bio International</i>	Non	Zevalin marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B CD20+, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab.	07/07/2004	Important	ZEVALIN apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients en échec au rituximab seul.	Oui

MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera	08/11/2006	Important	En traitement d'entretien du lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire, MABTHERA apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui
MABTHERA (rituximab) Et biosimilaires Roche	Non	MabThera en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.	04/11/1998	Non disponible	Non disponible	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

GAZYVARO (obinutuzumab), autorisé en induction, suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab, en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab¹⁵, n'est pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent de REVLIMID (lénalidomide) dans le périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire (patients non-réfractaires au rituximab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les rechutes du lymphome folliculaire, les patients éligibles et obtenant une réponse complète avec une polychimiothérapie (+/- associée au rituximab ou à l'obinutuzumab) pourront recevoir une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier les patients en rechutes précoces intervenant dans les 24 mois suivant le dernier traitement^{7,8,9}.

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau, utilisés seuls (en particulier idelalisib) ou en association (en particulier les protocoles CHOP ou CVP ou la bendamustine), avec ou sans rituximab, ainsi que la greffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) sont les comparateurs cliniquement pertinents de REVLIMID (lénalidomide) dans le traitement des patients adultes ayant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité, non réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem à celle évaluée	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Idem à celle évaluée	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Idem à celle évaluée	En cours	-
Belgique	Oui	Idem à celle évaluée	En cours	-
Espagne	Oui	Idem à celle évaluée	Non demandée	-
Italie	Oui	Idem à celle évaluée	En cours	-
USA	Oui	REVLIMID in combination with a rituximab product, is indicated for the treatment of adult patients with previously treated follicular lymphoma (FL) or marginal zone lymphoma (MZL)		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de REVLIMID (lénalidomide) + rituximab dans le lymphome folliculaire (LF) en 2ème ligne et plus repose sur 2 études cliniques :

- Une étude de phase III (AUGMENT)¹⁸ contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 358 patients avec un LF ou un lymphome de la zone marginale (non retenu dans AMM) en rechute ou réfractaire (sauf réfractaire au rituximab, cf. ci-dessous) dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de REVLIMID + rituximab (lénalidomide) par rapport au placebo + rituximab pour une durée maximum de 12 cycles de 28 jours, en termes de survie sans progression (SSP).

Cet essai pivot n'a pas inclus de patient réfractaire au rituximab (patients préalablement traités par du rituximab ayant rechuté pendant ou dans les 6 mois suivant le traitement incluant du rituximab).

- Une étude de phase IIIb (MAGNIFY)¹⁹, comportant une phase initiale de traitement non comparative par REVLIMID + rituximab pendant 12 cycles de 28 jours (résultats disponibles issus d'une analyse intermédiaire) puis une phase d'extension comparant REVLIMID + rituximab versus rituximab seul, randomisée, en ouvert (étude en cours, résultats non disponibles à ce jour), réalisée chez des patients avec un lymphome non-hodgkinien indolent en rechute et/ou réfractaire (LF, LZM ou lymphome à cellules du manteau [histologies non retenues par l'AMM]).

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) plus rituximab (« *R² maintenance* ») versus rituximab seul, après un traitement d'induction associant REVLIMID (lénalidomide) plus rituximab (« *R² induction* ») pendant 12 cycles de 28 jours. La phase initiale de l'étude MAGNIFY, dont les résultats sont disponibles et décrits dans ce document, a inclus 186 patients avec un LF. Cette étude a inclus 40% de patients réfractaires au rituximab. Pour rappel l'association REVLIMID (lénalidomide) plus rituximab doit être administrée pendant une durée maximum de 12 cycles de 28 jours selon son AMM.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude AUGMENT

Référence	Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> 2019 May 10 ;37(14) :1188-99.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01938001
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de lénalidomide par rapport au placebo, tous deux en association au rituximab pendant 12 cycles, en termes de survie sans progression, dans le LNH (LF et LZM).
Type de l'étude	Essai de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif versus placebo. La randomisation a été stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none">- un traitement antérieur par rituximab (oui/non),- le délai depuis le dernier traitement pour le lymphome (≤ 2 ans, > 2 ans),- l'histologie du LNH : lymphome folliculaire (LF) ou lymphome de la zone

¹⁸ Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37(14) :1188-99.

¹⁹ Andorsky DJ, Yacoub A, Bitran JD et al. MAGNIFY: Phase IIIb Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Followed By Lenalidomide Vs. Rituximab Maintenance in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone, or Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2016 ; 128 (22): 1798 (Abstract)

	marginale (LZM).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 1 ^{er} novembre 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22 juin 2018 Etude conduite dans 143 centres dans 15 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 7 patients)
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients ≥ 18 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic histologiquement confirmé de LF de grade 1, 2 ou 3a ou de lymphome de la zone marginal (LZM) (CD20+ confirmé par cytométrie en flux ou histochimie) et évalué par l'investigateur ou un anatomopathologiste local. <ul style="list-style-type: none"> o Un échantillon fixé au formol et inclus dans la paraffine devait être disponible pour une revue centralisée. - Précédemment traités par une chimiothérapie systémique, une immunothérapie ou R-Chimio. - Préalablement traités par au moins 2 doses de rituximab (amendement 3 du protocole du 21/10/2015 ; avant cet amendement, les patients naïfs de rituximab pouvaient être inclus). - Ayant eu une progression de la maladie²⁰, une rechute²¹ ou ayant été réfractaires²² après un traitement systémique. Les patients ne devaient pas être réfractaires au rituximab²³. - Les investigateurs devaient considérer le traitement par rituximab comme étant approprié. - Dont la maladie était bidimensionnellement mesurable définie par scanner ou IRM, avec au moins une lésion ganglionnaire de diamètre > 1,5 cm et au moins une lésion extra-ganglionnaire > 1,0 cm (dans leur diamètre le plus court et le plus long). - Score ECOG ≤ 2. - Paramètres biologiques : <ul style="list-style-type: none"> o Neutrophiles ≥ 1,5 x 10⁹/L (sauf si secondaire à une atteinte de la MO par le lymphome) ; o Plaquettes ≥ 75 x 10⁹/L (sauf si secondaire à une atteinte de la MO par le lymphome) ; o Hémoglobine ≥ 8,0 g/dL ; o Lymphocytes ≤ 25 x 10⁹/L ; o ASAT et ALAT sérique inférieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), à l'exception des patients avec une atteinte hépatique due au lymphome ; o Bilirubine sérique totale ≤ 2,0 mg/dL, à l'exception des patients avec une atteinte pancréatique due au lymphome ou à un syndrome de Gilbert ; o Clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min. - Acceptation des mesures contraceptives.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Autre histologie ou évidence clinique de lymphome transformé selon l'évaluation de l'investigateur (autre que LF et LZM). - LF de grade 3b. - Patients ayant reçu des corticoïdes au cours de la dernière semaine avant J1 du cycle 1 (sauf si ≤ 20 mg/jour de prednisone ou prednisolone). - Chirurgie importante dans les 28 jours précédant la signature du consentement éclairé. - Traitement systémique dans les 28 jours précédant le 1er jour du cycle 1, traitement par anticorps au cours des 8 semaines précédant le 1er jour du cycle 1 et radio-immunothérapie au cours des 6 mois précédant le 1er jour du cycle 1. - Infection virale active ou séropositivité au VHB, VHC ou VIH. - Espérance de vie < 6 mois. - Neuropathie de grade > 1.

²⁰ Progression de la maladie après une réponse initiale (RP) ou une maladie stable au traitement antérieur.

²¹ Rechute après une réponse initiale (RC) au traitement antérieur.

²² Patients ayant reçu un traitement systémique ne comprenant pas du rituximab et qui ont eu une progression de la maladie comme meilleure réponse.

²³ N'ayant pas atteint au moins une RP avec rituximab ou R-chimio et/ou délai jusqu'à la progression de la maladie inférieur à 6 mois suivant la dernière dose du traitement incluant du rituximab ou progression de la maladie sous traitement par rituximab.

	<ul style="list-style-type: none"> - Présence ou antécédent d'atteinte du système nerveux central par le lymphome. - Traitement antérieur par lénalidomide.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>Période de screening</p> <p>358 patients</p> <p>Stratification sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par rituximab ou non - Délai depuis le dernier traitement pour le lymphome (≤ 2 ans, > 2 ans) - LF/LZM <p>Période de traitement</p> <p>Bras expérimental</p> <p>Lénalidomide^b 10 ou 20 mg de J1 à J21 des cycles^c 1 à 12</p> <p>Rituximab 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 du cycle^c 1, puis à J1 des cycles 2 à 5</p> <p>Bras contrôle</p> <p>Placebo^b 10 ou 20 mg de J1 à J21 des cycles^c 1 à 12</p> <p>Rituximab 375 mg/m² à J1, J8, J15 et J22 du cycle^c 1, puis à J1 des cycles 2 à 5</p> <p>Période de suivi</p> <p>Visites de suivi^d jusqu'à 5 ans à partir du dernier patient randomisé, pour les événements suivants : progression de la maladie ou rechute, survie globale, traitement ultérieur pour le lymphome (y compris réponse au traitement, progression de la maladie ou date de la rechute), et cancers secondaires</p> <p>Le traitement devait être initié aussi tôt que possible après la randomisation et pas plus d'une semaine après la randomisation. ^b 10 mg en cas de clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min mais < 60 ml/min ; 20 mg en cas de clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min. ^c Cycle de 28 jours (21 jours de traitement et 7 jours sans traitement). ^d Tous les patients randomisés étaient suivi pour la progression de la maladie et la survie globale, y compris ceux qui arrêtaient le traitement ou l'essai précocement pour une raison autre qu'une progression de la maladie ou une rechute. Source : d'après CSR de l'essai AUGMENT Figure 1 page 28</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe lénalidomide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab 375 mg/m², par perfusion intraveineuse, à J1, J8, J15 et J22 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 5. - Lénalidomide 10 ou 20 mg, par voie orale, une fois par jour de J1 à J21 de chaque cycle pendant 12 cycles. <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab 375 mg/m², par perfusion intraveineuse, à J1, J8, J15 et J22 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 5. - Placebo 10 ou 20 mg, par voie orale, une fois par jour de J1 à J21 de chaque cycle pendant 12 cycles. <p>Chaque cycle avait une durée de 28 jours.</p> <p>Selon les conditions définies au protocole, les événements suivants étaient considérés comme suffisants pour arrêter de traitement : EI, progression ou rechute, retrait du consentement, décès, perdu de vue ou violation du protocole.</p>
Critère de jugement principal	<p>Le critère de jugement principal a été la survie sans progression (SSP), définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'un premier événement de progression ou du décès quelle qu'en soit la cause, évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant des données (CRI) selon les critères IWGRC 2007²⁴ sans tomographie par émission de positrons (TEP).</p> <p>Le critère principal a été analysé dans la population ITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Aucun critère de jugement secondaire n'a été hiérarchisé.</p> <p><u>Sept critères de jugement secondaires et quatre critères de jugements exploratoires ont été définis, dont sept jugés d'intérêt :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG) : définie par le délai entre la date de randomisation et la

²⁴ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25:579-86

	<p>date du décès, quelle qu'en soit la cause.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale (TRG) évaluée par le CRI : définie par la proportion de patients avec au moins une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse au cours de l'essai sans recours à un nouveau traitement du lymphome. - Taux de réponse complète évaluée par le CRI : définie par la proportion de patients avec une réponse complète (RC) comme meilleure réponse au cours de l'essai sans recours à un nouveau traitement du lymphome. - Taux de réponse complète durable : définie par la proportion de patients qui maintenaient une RC pendant 1 an minimum. - Durée de la réponse (DR)/durée de la réponse complète évaluée par le CRI : définie par le délai entre la date de la réponse initiale (respectivement au moins une RP ou RC) et la date de progression de la maladie ou du décès. - Survie sans progression 2 (SSP2) : définie par le délai entre la randomisation et la seconde progression objective de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause ou l'initiation d'un troisième traitement depuis la randomisation quel que soit l'événement survenant en premier. - Qualité de vie : évaluée sur les échelles EORTC QLQ-C30²⁵ et EQ-5D²⁶
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence un hazard ratio égal à 0,625 pour la survie sans progression en faveur du lénalidomide, la valeur de la médiane de SSP attendue dans le groupe contrôle étant de 11 mois (pas de justification dans le plan d'analyse statistique) et celle dans le groupe traité de 17,6 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un total de 193 événements de progression ou de décès était requis. Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, le nombre de patients nécessaire a été évalué à 350 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal (SSP)</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été prévue lorsque 193 événements de SSP évalués par le CRI auraient été observés. La supériorité du groupe lénalidomide était démontrée par rapport au groupe placebo si la valeur de p unilatéral du test du log rank stratifié était < à 0,025. Les taux d'événements à une date spécifique ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les hazard ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à l'aide un modèle de Cox à risque proportionnel ajusté sur les facteurs de stratification (pour la population ITT). Les règles de censure de la FDA ont été utilisées pour l'évaluation de la réponse.</p> <p>Quatre analyses de sensibilité ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Analyse de sensibilité n°1</i> : SSP évaluée par le CRI selon les critères modifiés IWGRC 2007 en accord avec les recommandations EMA 2013 pour les règles de censure. Dans cette analyse, toutes les progressions ou décès étaient considérés comme un événement qu'il soit indépendamment rapporté ou non après l'initiation d'un nouveau traitement pour le lymphome, ou après 2 évaluations manquantes. Les patients en vie et sans événement étaient censurés à la date de la dernière évaluation à laquelle il était rapporté que le patient n'avait pas progressé.

²⁵ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;
- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;
- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

²⁶ Le questionnaire EQ-5D est un questionnaire générique de qualité de vie à 5 dimensions. Le questionnaire EQ-5D est un questionnaire générique à 5 dimensions évaluant l'état de santé des patients sur les critères de la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs/gêne et l'anxiété/dépression. L'évaluation de chaque dimension est réalisée à partir de 3 items. Pour être considérée comme cliniquement pertinente, une différence d'au moins 0,1 point doit être observée sur le score EQ-5D index.

- *Analyse de sensibilité n°2* : SSP évaluée par l'investigateur selon les critères de l'IWGRC 2007 et avec les mêmes règles de censure que l'analyse principale (règles de la FDA).
- *Analyse de sensibilité n°3* : SSP évaluée par l'investigateur selon les critères de l'IWGRC 2007 et avec les règles de censure de l'EMA.
- *Analyse de sensibilité n°4* : SSP évaluée par le CRI selon les critères IWGRC 1999 et avec les mêmes règles de censure que l'analyse principale (i.e. FDA).

Analyse des critères de jugement secondaires

En l'absence d'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires ou d'ajustement du risque alpha pour tenir compte de la multiplicité des critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.

Critères secondaires	Analyse statistique
Survie globale	Estimation Kaplan-Meier + Modèle de Cox (stratifié en ITT)
Taux de réponse	Tests Cochran-Mantel-Haenszel stratifiés.
Durée de réponse	Estimation Kaplan-Meier et test du log-rank stratifié
Survie sans événement	+ Modèle de Cox (stratifié en ITT)
Délai jusqu'à un nouveau traitement pour le lymphome	

Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes étaient pré-spécifiées sur les facteurs de stratification pour les critères de jugement SSP et taux de réponse :

- Traitement antérieur par rituximab (oui/non).
- Délai depuis le dernier traitement pour le lymphome (≤ 2 ans ; > 2 ans).
- Histologie du lymphome (LF ; LZM).

D'autres analyses exploratoires en sous-groupes étaient également prévues au protocole selon les critères suivants :

- Age (< 65 ans ; ≥ 65 ans) ;
- Nombre de lignes antérieures de traitements reçues (1, >1) ;
- Score FLIPI (≥ 3 ; < 3) (uniquement pour les patients ayant un LF) ;
- Patients réfractaires au dernier traitement (défini par une réponse $< RP$ ou une progression dans les 6 mois suivant le dernier traitement) ;
- Patients résistant à la chimiothérapie ;
- Patients « unfit » pour une chimiothérapie (définie par un âge ≥ 70 ans, ou un âge compris entre 60 et 69 avec une ClCr < 60 ml/min, ou un score ECOG ≥ 2) ;
- Autres : origine, région géographique, stade Ann Arbor à l'inclusion, précédente chimiothérapie à base de rituximab, « high tumor burden » selon les critères du GELF.

Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire de futilité a été réalisée après observation de 137 événements (initialement prévue après observation de la moitié des événements attendus soit 96 événements). Cette analyse n'impliquait pas d'ajustement du risque alpha et n'est pas décrite dans ce document.

Populations d'analyse

- **Population ITT**, définie par l'ensemble des patients randomisés. Les analyses principales d'efficacité ont été réalisées dans cette population.
- **Population ITT modifiée (mITT)**, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant :
 - o reçu au moins une dose de traitement,
 - o un diagnostic de LF ou LZM R/R confirmé par la revue centralisée de l'anatomopathologiste²⁷ et

²⁷ A l'exception des LZM splénique dont le diagnostic était réalisé par un pathologiste local.

- eu au moins une évaluation de la tumeur à l'inclusion et en post-inclusion.
- **Population de tolérance**, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

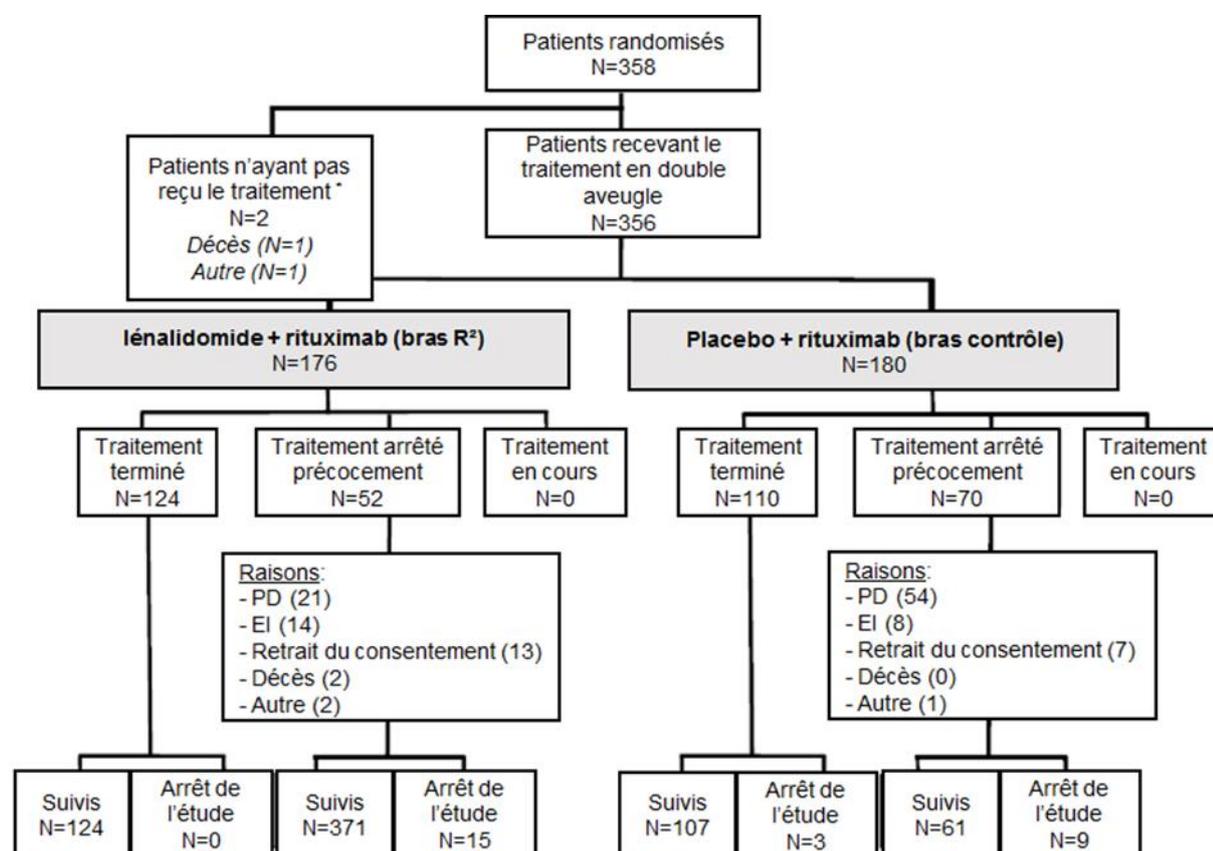
Principaux amendements au protocole :

- Amendement 1 (17/07/2013 ; soit avant la 1^{ère} visite du 1^{er} patient) : modification des critères d'évaluation de la réponse de l'IWGRC 1999 pour l'IWGRC 2007 (sans TEP).
- Amendement 3 (21/10/2015) : suite à cet amendement les patients naïfs de rituximab ne pouvaient plus être inclus dans l'essai. Selon le laboratoire, cette décision a été prise à la suite de l'avis de plusieurs autorités réglementaires (non précisées) qui suggéraient de limiter à 25% maximum le nombre de patients naïfs de rituximab afin de réduire les biais de l'analyse finale.

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 358 patients ont été randomisés dans l'étude, 178 patients dans le groupe légalidomide + RTX et 180 patients dans le groupe placebo + RTX.



* 2 patients randomisés dans le bras R² n'ont pas reçu le traitement alloué : 1 patient avec un LZM qui est décédé à la suite d'un choc septique après la randomisation mais avant de recevoir la première dose de traitement alloué et 1 patient avec un LF à la suite d'une dyspnée de grade 2 à J1 du cycle 1, avant de recevoir la première dose du traitement alloué.
EI : événement indésirable ; PD : progression de la maladie ; R² : légalidomide + rituximab.

Figure 1. Diagramme du flux des patients dans l'étude AUGMENT (gel de base du 22 juin 2018)

A la date de l'analyse principale (22 juin 2018), 124/178 patients du groupe légalidomide + RTX (69,7%) et 110/180 patients du groupe placebo + RTX (61,1%) avaient complété les 12 cycles de traitement. Les autres patients avaient arrêté précocement le traitement, principalement en raison de la progression de la maladie.

Une déviation au protocole a été rapportée chez 326/358 patients (91%), elle a été considérée comme majeure par le laboratoire pour 28/358 patients (8%). Le principal motif de déviation majeure au protocole a été un défaut de notification d'évènements indésirables par les investigateurs dans les temps impartis. A noter que pour 8 patients de l'étude (6 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe lénalidomide) le critère d'inclusion « Ayant eu une progression de la maladie, une rechute ou ayant été réfractaires après un traitement systémique » n'était pas documenté et/ou les patients étaient réfractaires au rituximab.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les 358 patients inclus dans la population ITT étaient âgés en médiane de 62,5 ans (43,3% des patients avaient 65 ans ou plus), de sexe féminin pour 52% d'entre eux et avaient un score ECOG de 0 pour 68,2% d'entre eux.

Parmi les patients inclus, 295/358 patients (82,4%) avaient un LF et 63/358 patients (17,6%) avaient un LZM. Les proportions de patients ayant un LF ou un LZM étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement.

Le stade Ann Arbor de la maladie était égal à III ou IV pour 73% d'entre eux. Le score FLIPI était ≥ 3 pour 34% d'entre eux.

La majorité (55,6%) avait reçu une seule ligne antérieure de traitement. Les patients du groupe lénalidomide + RTX avaient une maladie un plus sévère que ceux du groupe placebo + RTX en termes de proportion de patients avec un stade Ann Arbor III ou IV, score FLIPI ≥ 3 et score ECOG 1 ou 2. Les patients avaient pour la plupart reçu un traitement antérieur par rituximab (84,4%) et étaient réfractaires au dernier traitement reçu pour 15,6% d'entre eux. Les patients étaient considérés éligibles à une chimiothérapie pour 57,8% d'entre eux.

A noter que les patients ayant un LF étaient plus jeunes que ceux ayant un LZM (39% des patients ayant un LF étaient âgés de 65 ans et plus, versus 63% des patients ayant un LZM).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude AUGMENT (population ITT)

	Groupe placebo + RTX (N = 180)	Groupe Lénalidomide + RTX (N = 178)	Total (N = 358)
Age, ans			
Moyenne	61,5	62,3	61,9
Médiane	62,0	64,0	62,5
Ecart-type	11,2	11,2	11,2
Min - Max	35 - 88	26 - 86	26 - 88
Distribution, n (%)			
< 65 ans	107 (59,4)	96 (53,9)	203 (56,7)
≥ 65 ans	73 (40,6)	82 (46,1)	155 (43,3)
Sexe, n (%)			
Homme	97 (53,9)	75 (42,1)	172 (48)
Région géographique, n (%)			
Etats-Unis	17 (9,4)	23 (12,9)	40 (11,2)
Europe	84 (46,7)	81 (45,5)	165 (46,1)
Asie Pacifique & Brésil	79 (43,9)	74 (41,6)	153 (42,7)
Origine, n (%)			
Caucasien	115 (63,9)	118 (66,3)	233 (65,1)
Autre	64 (35,6)	54 (30,3)	118 (33,0)
Non renseigné	1 (0,6)	6 (3,4)	7 (2,0)
Histologie, n (%)			
LF	148 (82,2)	147 (82,6)	295 (82,4)
Grade 1	62 (34,4)	50 (28,1)	112 (31,3)
Grade 2	61 (33,9)	75 (42,1)	136 (38,0)
Grade 3a	25 (13,9)	22 (12,4)	47 (13,1)
LZM	32 (17,8)	31 (17,4)	63 (17,6)
MALT	16 (8,9)	14 (7,9)	30 (8,4)
Ganglionnaire	10 (5,6)	8 (4,5)	18 (5,0)
Splénique	6 (3,3)	9 (5,1)	15 (4,2)
Stade Ann Arbor, n (%)			

I	18 (10,0)	15 (8,4)	33 (9,2)
II	38 (21,1)	26 (14,6)	64 (17,9)
III	65 (36,1)	73 (41,0)	138 (38,5)
IV	59 (32,8)	64 (36,0)	123 (34,4)
Score FLIPI, n (%)			
Faible (0,1)	67 (37,2)	52 (29,2)	119 (33,2)
Intermédiaire (2)	58 (32,2)	55 (30,9)	113 (31,6)
Elevé (≥ 3)	54 (30,0)	69 (38,8)	123 (34,4)
Données manquantes	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,8)
Score ECOG, n (%)			
0	128 (71,1)	116 (65,2)	244 (68,2)
1	50 (27,8)	60 (33,7)	110 (30,7)
2	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (1,1)
Biopsie de la moelle osseuse, n (%)			
Oui	111 (61,7)	106 (59,6)	217 (60,6)
Atteinte	31 (27,9)	33 (31,1)	64 (29,5)
Indéterminé	5 (4,5)	1 (0,9)	6 (2,8)
Non atteinte	75 (67,6)	72 (67,9)	147 (67,7)
Non	69 (38,3)	72 (40,4)	141 (39,4)
Taux de LDH > LSN, n (%)			
Oui	39 (21,7)	43 (24,2)	82 (22,9)
Non	140 (77,8)	134 (75,3)	274 (76,5)
Données manquantes	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Maladie « bulky »^a, n (%)			
Oui	49 (27,2)	45 (25,3)	94 (26,3)
Non	131 (72,8)	132 (74,2)	263 (73,5)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Traitements systémiques antérieurs pour le lymphome, n (%)			
1	97 (53,9)	102 (57,3)	199 (55,6)
2	42 (23,3)	31 (17,4)	73 (20,4)
3	19 (10,6)	25 (14,0)	44 (12,3)
≥ 4	22 (12,2)	20 (11,2)	42 (11,7)
Rechute/progression documentée au cours des 2 ans suivant le diagnostic initial, n (%)			
Oui	61 (33,9)	56 (31,5)	117 (32,7)
Non	118 (65,6)	122 (68,5)	240 (67,0)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Délai depuis le dernier traitement pour le lymphome, n (%)			
≤ 6 mois	18 (10,0)	18 (10,1)	36 (10,1)
≤ 12 mois et > 6 mois	25 (13,9)	25 (14,0)	50 (14,0)
> 12 mois	136 (75,6)	130 (73,0)	266 (74,3)
Données manquantes	1 (0,6)	5 (2,8)	6 (1,7)
≤ 2 ans (critère de stratification à la randomisation)	92 (51,1)	89 (50,0)	181 (50,6)
> 2 ans	88 (48,9)	89 (50,0)	177 (49,4)
Traitements systémiques antérieurs reçus, n (%)			
Rituximab monothérapie	42 (23,3)	37 (20,8)	79 (22,1)
R-bendamustine	14 (7,8)	19 (10,7)	33 (9,2)
R-CHOP	69 (38,3)	66 (37,1)	135 (37,7)
R-CVP	26 (14,4)	31 (17,4)	57 (15,9)
R-chimiothérapie (autre combinaison)	41 (22,8)	37 (20,8)	78 (21,8)
O-chimiothérapie	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,1)
Chimiothérapie en monothérapie	16 (8,9)	15 (8,4)	31 (8,7)
Poly-chimiothérapie	56 (31,1)	59 (33,1)	115 (32,1)
Traitement ciblé	11 (6,1)	8 (4,5)	19 (5,3)
Association de traitements ciblés	4 (2,2)	1 (0,6)	5 (1,4)
Autres	8 (4,4)	7 (3,9)	15 (4,2)
Traitement antérieur par rituximab, n (%)			
Oui	150 (83,3)	152 (85,4)	302 (84,4)
Traitement antérieur par une chimiothérapie à base de rituximab, n (%)			
Oui	129 (71,7)	130 (73,0)	259 (72,3)
Patients réfractaires au dernier traitement, n (%)			
Oui	26 (14,4)	30 (16,9)	56 (15,6)
Forte masse tumorale (critères du GELF), n (%)			
Oui	86 (47,8)	97 (54,5)	183 (51,1)
Patients chimio-résistants^b, n (%)			
Oui	25 (14,0)	26 (14,4)	51 (14,2)
Patients éligibles à une chimiothérapie^c, n (%)			

Oui	103 (57,2)	104 (58,4)	207 (57,8)
Données manquantes	2 (1,1)	6 (3,4)	8 (2,2)
Patients "unfit" pour une chimiothérapie^d, n (%)			
Oui	49 (27,2)	54 (30,3)	103 (28,8)

a définie par la présence d'au moins une lésion supérieure ou égale à 7 cm ou au moins 3 lésions de 3 cm ou plus pour le diamètre le plus long, selon l'évaluation par l'investigateur.

b Défini par les patients ayant une RP ou une progression dans les 6 mois suivant la dernière chimiothérapie.

c Défini par les patients naïfs de chimiothérapie ou ayant eu une chimiothérapie et une progression plus de 2 ans après la dernière chimiothérapie reçue.

d Défini par les patients âgés d'au moins 70 ans, ou entre 60 et 69 ans en cas de CICr < 60 ml/min ou un score ECOG ≥ 2.

MALT = *Mucosae Associated Lymphoid Tissue*

Tableau 2. Raisons données par les investigateurs pour envisager un traitement par rituximab en monothérapie dans l'étude AUGMENT (population ITT)

	Groupe placebo + RTX (N = 180)	Groupe Lénalidomide + RTX (N = 178)	Total (N = 358)
Patients naïfs de rituximab	30 (16,7)	26 (14,6)	56 (15,6)
Patients répondeurs à un traitement antérieur par rituximab	137 (76,1)	135 (75,8)	272 (76,0)
Patients non-candidats à une chimiothérapie en raison de :	32 (17,8)	40 (22,5)	72 (20,1)
Age	23 (12,8)	30 (16,9)	53 (14,8)
Comorbidités	13 (7,2)	14 (7,9)	27 (7,5)
Non précisé	1 (0,6)	4 (2,2)	5 (1,4)
Maladie indolente/limitée	53 (29,4)	39 (21,9)	92 (25,7)
Autres raisons	64 (35,6)	52 (29,2)	116 (32,4)
Préférence du patient	58 (32,2)	40 (22,5)	98 (27,4)
Choix de l'investigateur	2 (1,1)	5 (2,8)	7 (2,0)
Autres	4 (2,2)	8 (4,5)	12 (3,4)

► Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par un CRI, population ITT

Au 22 juin 2018, lors de l'analyse principale, après observation de 183 événements de décès ou progression, avec un suivi médian de 28,3 mois, la médiane de survie sans progression a été de 39,4 mois dans le groupe lénalidomide + RTX (IC95% [22,9-NE]) et de 14,1 mois dans le groupe placebo + RTX (IC95% [11,4-16,7]), soit un gain de +25,3 mois en faveur du groupe lénalidomide + RTX (HR = 0,46 ; IC95 % [0,34- 0,62] ; p < 0,0001 inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique).

Tableau 3. Survie sans progression, évaluée par un CRI en aveugle (critère de jugement principal), étude AUGMENT (population en intention de traiter, analyse principale)

	Population ITT	
	Groupe placebo + RTX N = 180	Groupe lénalidomide + RTX N = 178
Nombre de patients (%)		
Avec un événement	115 (63,9)	68 (38,2)
- Progression de la maladie	113 (62,8)	62 (34,8)
- Décès	2 (1,1)	6 (3,4)
Censurés	65 (36,1)	110 (61,8)
Médiane, mois (IC95%)	14,1 (11,4-16,7)	39,4 (22,9-NE)
Taux de SSP, % (IC95%)		
- à 6 mois	76,8 (69,8-82,3)	91,0 (85,5-94,5)
- à 1 an	57,1 (49,3-64,1)	82,7 (75,9-87,7)
HR (IC95%)	0,46 (0,34-0,62)	
p	< 0,0001	

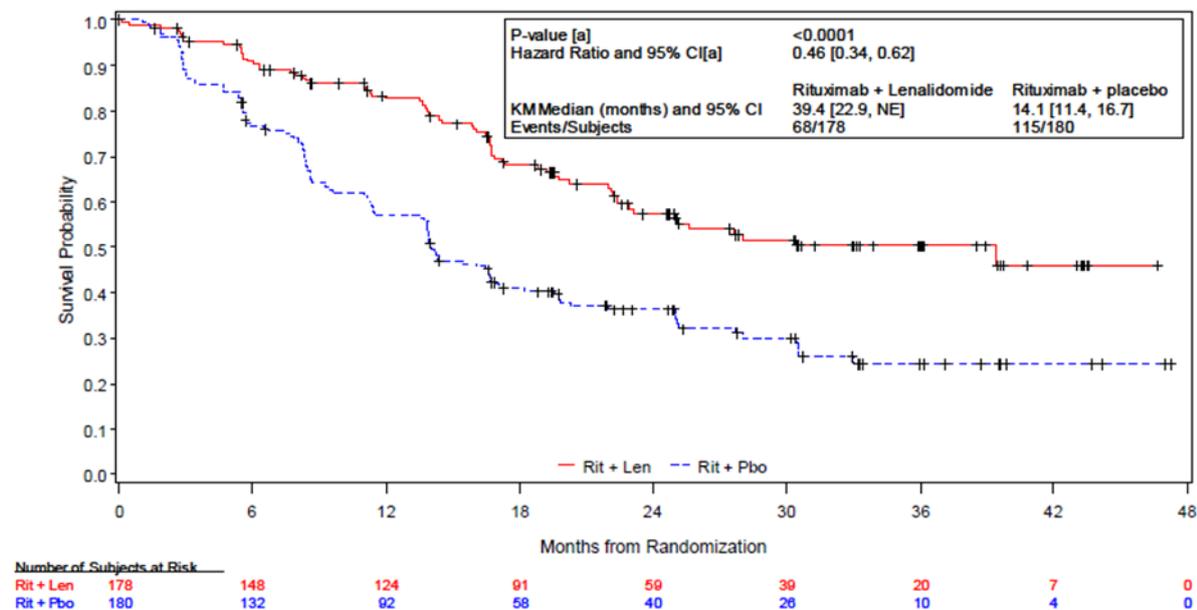


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression, évaluée par un CRI en aveugle (critère de jugement principal), étude AUGMENT (population en intention de traiter, analyse principale)

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception d'un sous-groupe (cf. annexe) : les patients ayant un LZM (n = 63 patients, population non retenue dans l'AMM), avec un HR = 1,00 (IC95% [0,47-2,13]).

Dans le sous-groupe de patients ayant un LF (population correspondant à l'AMM), la médiane de SSP a été de 39,4 mois dans le groupe légalidomide + RTX versus 13,9 mois dans le groupe placebo + RTX, soit un gain de +25,5 mois en faveur du groupe légalidomide + RTX (HR = 0,40 ; IC95% [0,29-0,56]).

Les analyses de sensibilité effectuées pour le critère de jugement principal, prévues au protocole, ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés et sans contrôle du risque alpha)

Sept critères de jugement secondaires et quatre critères de jugements exploratoires ont été définis, dont 5/11 jugés intéressants d'un point de vue médical (hormis la qualité de vie), présentés ci-après. Aucun critère de jugement secondaire n'ayant été hiérarchisé, tous les critères sont considérés comme exploratoires.

- **Survie globale (SG)** : lors de l'analyse principale, après observation de 42 événements de décès, aucune différence en termes de survie globale n'a été observée et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe (HR = 0,61 ; IC95 % [0,33 – 1,13], NS)

- **Taux de réponse globale (TRG) et taux de réponse complète évalués par le CRI (cf. tableau ci-dessous)**

Tableau 4. Taux de réponse globale et taux de réponse complète évaluée par le CRI (population ITT)

	Population ITT	
	Groupe placebo + RTX N = 180	Groupe légalidomide + RTX N = 178
Taux de réponse globale (RP + RC), n (%) (IC95%)	96 (53,3) (45,8-60,8)	138 (77,5) (70,7-83,4)
RC, n (%) (IC95%)	33 (18,3) (13,0-24,8)	60 (33,7) (26,8-41,2)

- **La durée de la réponse (DR) évaluée par le CRI** a été de 36,6 mois (IC95% [22,9 – non estimable]) dans le groupe légalidomide + RTX versus 21,7 mois (IC95% [12,8 - 27,6]) dans le

groupe placebo + RTX. La durée médiane de la RC n'a été atteinte dans aucun des groupes. Parmi les 60 patients ayant eu une RC dans le groupe légalidomide + RTX, 45/60 (75%) ont maintenu cette réponse pendant 1 an minimum [taux de réponse complète durable] (versus 20/33 soit 60% dans le groupe placebo + RTX).

- **Survie sans progression 2 (SSP2) définie par le délai entre la randomisation et la seconde progression objective de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause ou l'initiation d'un troisième traitement depuis la randomisation quel que soit l'événement survenant en premier** : lors de l'analyse principale, la médiane de SSP2 n'a été atteinte dans aucun groupe (HR = 0,52 ; IC95 % [0,32 – 0,82]).

Traitements ultérieurs reçus

Un total de 49/178 patients (27,5%) ont reçu un traitement ultérieur pour la prise en charge du lymphome dans le groupe légalidomide + RTX versus 80/180 patients (44,4%) dans le groupe placebo + RTX.

Tableau 5. Traitements ultérieurs reçus (population ITT)

	Population ITT	
	Groupe placebo + RTX N = 180	Groupe légalidomide + RTX N = 178
Nombre (%) de patients ayant reçu au moins un traitement ultérieur pour le lymphome	80 (44,4)	49 (27,5)
R monothérapie	4 (2,2)	4 (2,2)
R-Benda	11 (6,1)	6 (3,4)
R-CHOP	3 (1,7)	3 (1,7)
R-CVP	1 (0,6)	0 (0,0)
Autre associations R-chimio	17 (9,4)	11 (6,2)
O-chimio	5 (2,8)	3 (1,7)
Chimiothérapie en monothérapie	16 (8,9)	9 (5,1)
Poly-chimiothérapie	17 (9,4)	5 (2,8)
Traitement ciblé en monothérapie	12 (6,7)	9 (5,1)
Association de traitements ciblés	4 (2,2)	2 (1,1)
Autres	17 (9,4)	16 (9,0)

7.1.2 Etude MAGNIFY

Référence	Andorsky DJ, Yacoub A, Bitran JD et al. MAGNIFY: Phase IIIb Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Followed By Lenalidomide Vs. Rituximab Maintenance in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone, or Mantle Cell Lymphoma. Blood 2016; 128 (22): 1798 (Abstract)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01996865
Objectif principal de l'étude	L'objectif de l'étude MAGNIFY est de démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par légalidomide + rituximab (« R ² maintenance ») versus rituximab seul, après un traitement d'induction par légalidomide + rituximab (« R ² induction »), en termes de survie sans progression ²⁸ .
Type de l'étude	Essai de phase IIIb, multicentrique, comportant une phase initiale de traitement non comparative (résultats disponibles issus d'une analyse intermédiaire) puis une phase d'extension comparative, randomisée, en ouvert (résultats non disponibles à ce jour).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 8 septembre 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 1 ^{er} mai 2017 Etude conduite dans 80 centres aux Etats-Unis (aucun centre en France).

²⁸ MAGNIFY Statistical Analysis Plan (Induction Period). Protocol CC-5013-NHL-008. Celgene. 24 July 2017

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ≥ 18 ans ; - Diagnostic histologiquement confirmé de LF de grade 1, 2, 3a ou 3b, de LF transformé, de lymphome de la zone marginal (LZM) ou de lymphome à cellules du manteau (LCM) et évalué par l'investigateur ou un anatomopathologiste local ; - Ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur notamment par une chimiothérapie, une immunothérapie, une chimio-immunothérapie ou une radiothérapie ; - Ayant eu une progression de la maladie²⁹, une rechute³⁰ ou ayant été réfractaires après le dernier traitement systémique³¹. Les patients réfractaires au rituximab étaient éligibles à l'inclusion³². - Dont la maladie était bidimensionnellement mesurable définie par scanner ou IRM, avec au moins une lésion ganglionnaire de diamètre $> 1,5$ cm ; - Score ECOG ≤ 2.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant reçu des corticoïdes au cours de la dernière semaine avant J1 du cycle 1 (sauf si ≤ 20 mg/jour de prednisone ou prednisolone). - Chirurgie importante dans les 28 jours précédant la signature du consentement éclairé. - Traitement systémique dans les 28 jours précédant le 1er jour du cycle 1, traitement par anticorps au cours des 4 semaines précédant le 1er jour du cycle 1 et radio-immunothérapie au cours des 3 mois précédant le 1er jour du cycle 1. - Infection virale active ou séropositivité au VHB, VHC ou VIH. - Espérance de vie < 6 mois. - Neuropathie de grade > 2. - Présence ou antécédent d'atteinte du système nerveux central par le lymphome. - Traitement antérieur par lénalidomide.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Sans objet.</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p><i>Initial Treatment Period</i> 12 Cycles</p> <p>Lenalidomide 20 mg if CrCl ≥ 60 mL/min 10 mg if CrCl ≥ 30 but < 60 mL/min On Days 1-21 of Cycles 1 to 12^a</p> <p>Rituximab (375 mg/m²) Weekly (Days 1, 8, 15, 22) in Cycle 1 and then on Day 1 of Cycles 3, 5, 7, 9, and 11</p> <p>If CR/CRu, PR, or SD response after initial therapy:</p> <p>Stratification; Randomization [1:1]</p> <p><i>Extended Treatment Period</i> 18 Cycles up to PD</p> <p><i>Arm A</i></p> <p>Lenalidomide 10 mg On Days 1-21 of Cycles 13 to 30</p> <p>Rituximab (375 mg/m²) on Day 1 of Cycles 13,15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, and 29.</p> <p><i>Arm B</i></p> <p>Rituximab (375 mg/m²) on Day 1 of Cycles 13,15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, and 29.</p> <p>Lenalidomide 10 mg On Days 1-21 every 28 days</p> <p>At discretion of subject and/or Investigator</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Pendant la phase initiale de l'étude (non comparative), les patients ont reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab 375 mg/m², par perfusion intraveineuse, à J1, J8, J15 et J22 du cycle 1 et à J1 des cycles 3, 5, 7, 9 et 11. Il est souligné que cette posologie est différente de celle recommandée dans l'AMM de REVLIMID (lénalidomide) et utilisée dans

²⁹ Progression de la maladie après une réponse initiale (RP) ou une maladie stable au traitement antérieur.

³⁰ Rechute après une réponse initiale (RC) au traitement antérieur.

³¹ Patients ayant reçu un traitement systémique et qui ont eu une progression de la maladie comme meilleure réponse.

³² N'ayant pas atteint au moins une RP avec rituximab ou R-chimio et/ou délai jusqu'à la progression de la maladie inférieur à 6 mois suivant la dernière dose du traitement incluant du rituximab ou progression de la maladie sous traitement par rituximab.

	<p>l'étude AUGMENT (rituximab à J1, J8, J15 et J22 du cycle 1 et à J1 des cycles 2 à 5).</p> <p>-et Lénalidomide 10 ou 20 mg, par voie orale, une fois par jour de J1 à J21 de chaque cycle pendant 12 cycles. Chaque cycle avait une durée de 28 jours.</p> <p>Pour la phase comparative de l'étude, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe rituximab + lénalidomide : Rituximab 375 mg/m², par perfusion intraveineuse, à J1 des cycles 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 et 29 et lénalidomide 10 mg par voie orale une fois par jour de J1 à J21 des cycles 13 à 30, puis lénalidomide 10 mg par voie orale une fois par jour de J1 à J21 jusqu'à progression ; - Groupe rituximab : Rituximab 375 mg/m², par perfusion intraveineuse, à J1 des cycles 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 et 29.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère de jugement principal de l'étude est la survie sans progression (SSP), définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'un premier événement de progression ou du décès quelle qu'en soit la cause, évaluée par l'investigateur selon les critères IWGRC 1999 modifiés.</p> <p><i>Pour la phase initiale de l'étude (non comparative), dont les résultats sont les seuls disponibles à ce jour, le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale (TRG), défini par la proportion de patients avec au moins une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse au cours de l'essai sans recours à un nouveau traitement du lymphome, évaluée par l'investigateur selon les critères IWGRC 1999 modifiés.</i></p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Huit critères de jugements secondaires (non hiérarchisés) ont été définis :</p> <p>Survie globale (SG), taux de réponse globale (TRG), durée de réponse, durée de réponse complète, délai jusqu'au traitement suivant du lymphome, délai jusqu'à l'échec du traitement, délai jusqu'à la transformation histologique et réponse au traitement suivant du lymphome.</p> <p><i>Pour la phase initiale de l'étude (non comparative), dont les résultats sont les seuls disponibles à ce jour, cinq critères de jugement secondaires (hormis la tolérance) et trois critères de jugements exploratoires ont été définis, dont six jugés d'intérêt :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Taux de réponse complète : défini par la proportion de patients avec une réponse complète (RC) ou réponse complète non confirmée (RCu) comme meilleure réponse au cours de la phase initiale de l'étude sans recours à un nouveau traitement du lymphome.</i> - <i>Durée de la réponse (DR)/durée de la réponse complète : définie par le délai entre la date de la réponse initiale (respectivement au moins une RP ou RC/RCu) et la date de progression de la maladie ou du décès.</i> - <i>Délai jusqu'à la réponse : défini par le délai entre la date d'administration de la première dose de traitement et la date de la réponse initiale (au moins une RP).</i> - <i>Taux de réponse globale : défini par la proportion de patients avec au moins une réponse partielle (RP) comme meilleure réponse au cours de la phase initiale de l'étude sans recours à un nouveau traitement du lymphome.</i> - <i>Survie sans progression</i>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée en fonction de l'objectif principal de l'étude, à savoir démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par lénalidomide plus rituximab versus rituximab seul, après un traitement d'induction par lénalidomide plus rituximab, en termes de survie sans progression. Afin d'assurer un nombre de 314 patients qui puissent être randomisés pour le traitement d'entretien*, 500 patients devaient être inclus dans la phase initiale de l'étude.</p> <p><i>* calcul de la taille d'échantillon pour la phase randomisée non détaillé, étant donné que les résultats disponibles concernent la phase initiale de l'étude.</i></p>

Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal (SSP)</u></p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été prévue lorsque 205 événements de SSP auraient été observés.</p> <p>La supériorité du groupe légalidomide + rituximab était démontrée par rapport au groupe placebo + rituximab si la valeur de p bilatérale du test du log rank stratifié était < à 0,05.</p> <p>Les taux d'événements à une date spécifique sont estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Les hazard ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95% sont estimés à l'aide un modèle de Cox à risque proportionnel.</p> <p><i>Un plan d'analyse statistique a été préparé spécifiquement pour la phase initiale de l'étude, et a fixé la méthode d'analyse du critère de jugement principal (TRG). Le TRG est présenté avec son intervalle de confiance à 95%. Aucune hypothèse statistique n'a été définie pour l'analyse du critère de jugement principal.</i></p> <p><i>La population d'analyse pour le critère de jugement principal lors de la phase initiale (population dite IEE « induction évaluable pour l'efficacité ») est définie par l'ensemble des patients ayant un LF de grade 1 à 3a ou un LZM (population dite I-ITT « induction ITT »), ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant la phase initiale et ayant eu au moins une évaluation pour l'efficacité après l'inclusion.</i></p> <p><i>Aucune hypothèse statistique n'a été définie pour l'analyse des critères de jugement secondaires lors de la phase initiale.</i></p>
--	--

Résultats :

► Effectifs

Au total, 283 patients ont été inclus dans l'étude, dont 186/232 (80,2%) ayant un LF et 46/232 (19,8%) ayant un LZM ;

La population I-ITT (LF de grade 1 à 3a ou LZM → cf. aussi définition plus haut) a été de 232 patients.

La population d'analyse pour le critère de jugement principal (population dite IEE « induction évaluable pour l'efficacité ») a comporté 187 patients (cf. définition plus haut). Les données concernant les patients de l'étude ayant un LF de grade 3b ou un LF transformé ou un LCM ne sont pas décrites dans ce document car elles n'ont pas été incluses dans l'analyse pour le critère de jugement principal.

Aucun diagramme du flux « flow chart » n'est disponible dans le dossier pour cette étude.

Une déviation au protocole a été rapportée chez 116/232 patients (50%), elle a été considérée comme majeure par le laboratoire pour 5/232 patients (2%). Le principal motif de déviation majeure au protocole a été un défaut de notification d'événements indésirables par les investigateurs dans les temps impartis.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les 232 patients inclus dans la population I-ITT étaient âgés en médiane de 66 ans (54,7% des patients avaient 65 ans ou plus), de sexe masculin pour 54,3% d'entre eux et avaient majoritairement un score ECOG égal à 0 (45,7% des patients) ou 1 (50,4% des patients). Parmi les patients inclus, 186/232 patients (80%) avaient un LF et 46/232 patients (20%) avaient un LZM. Le stade Ann Arbor de la maladie était égal à III ou IV pour 89% d'entre eux. Le score FLIPI des patients n'a pas été collecté dans l'étude. La majorité (41,8%) avait reçu une seule ligne antérieure de traitement. Les patients avaient pour la plupart reçu un traitement antérieur par rituximab (97,4%) et étaient réfractaires au rituximab pour 40,5% d'entre eux. Les patients étaient considérés éligibles à une chimiothérapie pour 45,7% d'entre eux.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MAGNIFY (population I-ITT)

	Population I-ITT (N = 232)
Age, ans	
Moyenne	65,3
Médiane	66,0
Ecart-type	10,83
Min - Max	35 - 91
Distribution, n (%)	
< 65 ans	105 (45,3)
≥ 65 ans	127 (54,7)
Sexe, n (%)	
Homme	126 (54,3)
Histologie, n (%)	
LF	186 (80,2)
Grade 1	68 (29,3)
Grade 2	89 (38,4)
Grade 3a	29 (12,5)
LZM	46 (19,8)
MALT	10 (4,3)
Ganglionnaire	26 (11,2)
Splénique	10 (4,3)
Stade Ann Arbor, n (%)	
I	5 (2,2)
II	21 (9,1)
III	57 (24,6)
IV	149 (64,2)
Score ECOG, n (%)	
0	106 (45,7)
1	117 (50,4)
2	7 (3,0)
Manquant	2 (0,9)
Biopsie de la moelle osseuse, n (%)	
Oui	222 ()
Atteinte	79 (34,1)
Indéterminé	3 (1,3)
Non atteinte	140 (60,3)
Non	10 (4,3)
Maladie « bulky »^a, n (%)	
Oui	100 (43,1)
Non	130 (56,0)
Données manquantes	2 (0,9)
Traitements systémiques antérieurs pour le lymphome, n (%)	
0	2 (0,9)
1	97 (41,8)
2	60 (25,9)
3	32 (13,8)
≥ 4	41 (17,7)
Rechute ou progression dans les deux ans suivant la 1^{ère} ligne de traitement, n (%)	
Oui	82 (35,3)
Principaux traitements systémiques antérieurs reçus, n (%)	
Rituximab monothérapie	98 (42,2)
R-bendamustine	89 (38,4)
R-CHOP	36 (15,5)
R-CVP	21 (9,1)
Traitement antérieur par rituximab, n (%)	
Oui	226 (97,4)
Traitement antérieur par une chimiothérapie à base de rituximab, n (%)	
Oui	177 (76,3)
Patients réfractaires au rituximab, n (%)	
Oui	94 (40,5)
Patients double réfractaires (au rituximab et à un agent alkylant), n (%)	
Oui	54 (23,3)
Forte masse tumorale (critères du GELF), n (%)	

Oui	154 (66,4)
Patients chimio-résistants^b, n (%)	
Oui	66 (28,4)
Patients éligibles à une chimiothérapie^c, n (%)	
Oui	106 (45,7)
Patients "unfit" pour une chimiothérapie^d, n (%)	
Oui	99 (42,7)

a définie par la présence d'au moins une lésion supérieure ou égale à 7 cm ou au moins 3 lésions de 3 cm ou plus pour le diamètre le plus long, selon l'évaluation par l'investigateur.

b Défini par les patients ayant une RP ou une progression dans les 6 mois suivant la dernière chimiothérapie.

c Défini par les patients naïfs de chimiothérapie ou ayant eu une chimiothérapie et une progression plus de 2 ans après la dernière chimiothérapie reçue.

d Défini par les patients âgés d'au moins 70 ans, ou entre 60 et 69 ans en cas de ClCr < 60 ml/min ou un score ECOG ≥ 2.

MALT = Mucosae Associated Lymphoid Tissue

► Critère de jugement principal : taux de réponse globale (TRG), population IEE

A la date d'analyse du 1^{er} mai 2017 (durée médiane de suivi non disponible dans le rapport), le TRG a été de de 67,9% (IC95% [60,7-74,5]) dans la population IEE.

Dans le sous-groupe des patients ayant un LF (80% des patients de la population IEE), le TRG a été de 70,3% (IC95% [62,2-77,5]). A noter que dans le sous-groupe des patients réfractaires au rituximab (41% des patients de l'étude), le TRG a été de 58,4% (IC95% [46,6-69,6]).

► Critères de jugement secondaires

Le taux de RC a été de 42,2% (IC95% [35,1-49,7]) dans la population IEE. Dans le sous-groupe des patients ayant un LF (80% des patients de la population IEE), le taux de RC a été de 41,9% (IC95% [33,8-50,3]).

La proportion de patients avec une durée de réponse ≥ 1 an était de 79,1% (IC95% [67,4-87,0]) dans la population I-ITT. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte.

La médiane de SSP a été de 30,2 mois (IC95% [18,1-non estimable]) (résultat disponible uniquement pour la population de tolérance (N = 222 patients) définie par l'ensemble des patients ayant un LF de grade 1 à 3a ou un LZM ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant la phase initiale). Pour rappel aucun résultat sur la SSP pour la phase comparative de l'étude n'est disponible à ce jour.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude AUGMENT dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats n'ont pas de valeur démonstrative et ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- le pourcentage de données manquantes supérieur à 10% au cours de l'étude pour certaines évaluations.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. En particulier au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance de l'étude ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de REVLIMID (lénalidomide) au rituximab par rapport au rituximab utilisé seul.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude AUGMENT

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse principale (au 22 juin 2018). Au total, au 22/06/2018, 356 patients ont reçu au moins une dose de traitement au cours de la phase initiale et ont constitué la population de tolérance (n = 176 patients du groupe légalidomide + RTX et n = 180 patients du groupe placebo + RTX).

La durée médiane d'exposition au traitement (légalidomide ou placebo) au cours de cette étude a été de 11,2 mois dans le groupe légalidomide + RTX et 11,0 mois dans le groupe placebo + RTX. La durée médiane d'exposition au rituximab a été de 4,6 mois dans les deux groupes. Respectivement 71,0% des patients dans le groupe légalidomide + RTX et 61,7% des patients dans le groupe légalidomide + RTX ont terminé les 12 cycles de traitement initialement prévus.

La quasi-totalité des patients (>95%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 98,9% (174/176) des patients dans le groupe légalidomide + RTX et 96,1% (173/180) des patients dans le groupe placebo + RTX. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) lors du traitement par légalidomide ont été notamment, par rapport au groupe placebo + RTX: infection (62,5% versus 48,9%), neutropénie (58,0% versus 22,2%), leucopénie (20,5% versus 9,4%), anémie (15,9% versus 4,4%), thrombopénie (14,8% versus 4,4%), diarrhée (31,3% versus 22,8%), constipation (26,1% versus 13,9%) et poussée tumorale à l'instauration du traitement (10,8% versus 0,6%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 68,8% dans le groupe légalidomide + RTX et de 32,2% dans le groupe placebo + RTX. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe légalidomide + RTX par rapport au groupe placebo + RTX: neutropénie (50% versus 12,8%), infection (14,8% versus 6,7%) et leucopénie (6,8% versus 1,7%). L'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe légalidomide + RTX par rapport au groupe placebo + RTX (25,6 % [45/176] versus 13,9% [25/180]).

L'incidence des arrêts de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 8,5% (15/176) dans le groupe légalidomide + RTX par rapport à 5,0% (9/180) dans le groupe placebo + RTX, en particulier en raison d'une neutropénie pour 5 patients dans le groupe légalidomide + RTX.

Au total 4 décès associés à un EI ont été rapportés au cours de l'étude dont 2 dans le groupe légalidomide + RTX et 2 dans le groupe placebo + RTX. Dans le groupe légalidomide + RTX, un patient est décédé suite à une arythmie cardiaque et un autre d'une insuffisance respiratoire. Dans le groupe placebo + RTX, une altération de l'état général a été rapportée pour un patient et une pneumonie pour l'autre patient.

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- **Neutropénies et infections** : plus fréquentes dans le groupe légalidomide + RTX (cf. plus haut). L'infection la plus fréquemment rapportée a été une infection des voies respiratoires hautes.
- **Cancers secondaires** : dans la population totale de tolérance, l'incidence des cancers secondaires (invasifs et non invasifs) a été de 3,4% (6/176) dans le groupe légalidomide + RTX et 5,6% (10/180) dans le groupe placebo + RTX. En particulier, ont été rapportés : 3 cas de cancers invasifs (2 cas de tumeur solide et 1 cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM)) dans le groupe légalidomide + RTX et 8 cas de cancers invasifs (6 cas de tumeur solide et 1 cas de LAM) dans le groupe placebo + RTX.

Le profil d'effets indésirables dans le sous-groupe des patients atteints de LF a été cohérent avec celui de la population générale des patients de l'étude.

7.3.1.2 Etude MAGNIFY

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse intermédiaire à l'issue de la phase initiale de traitement (au 1^{er} mai 2017). Au total, au 01/05/2017, 222 patients ayant un LF de grade 1 à 3a ou un LZM ont reçu au moins une dose de traitement par légalidomide + RTX au cours de la phase initiale de traitement et ont constitué la population de tolérance. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 7,54 mois dans la population de tolérance. Près d'un tiers des patients a complété les 12 cycles de traitement prévus (30,6%).

La quasi-totalité des patients (97,3%) a rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) lors du traitement par légalidomide + RTX ont été notamment : infection (48,6%), neutropénie (39,2%), diarrhée (33,3%), constipation (27,9%), anémie (20,7%) et thrombopénie (20,3%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 62,2% (138/222). En particulier ont été rapportées des neutropénies (33,3%) et des infections (12,2%). Un EI grave a été rapporté chez 29,3% des patients (65/222), le plus fréquemment rapporté étant une infection chez 10,8% des patients.

L'incidence des arrêts de traitement par légalidomide suite à la survenue d'un EI a été de 18% (40/222), en particulier en raison d'une neutropénie pour 6,3% des patients. L'incidence des arrêts de traitement par rituximab suite à la survenue d'un EI a été de 9,5% (21/222), en particulier en raison d'une neutropénie pour 2,3% des patients.

Au total 4 décès associés à un EI ont été rapportés au cours de l'étude. Les EI rapportés pour ces décès ont été : syndrome de défaillance multiviscérale (1 patient), sepsis (1 patient), insuffisance rénale aiguë (1 patient) et arrêt cardiopulmonaire (1 patient).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- **Neutropénies et infections** (cf. plus haut). L'infection la plus fréquemment rapportée a été une infection des voies respiratoires hautes.
- **Cancers secondaires** : il est souligné que la population d'analyse pour les cancers secondaires a inclus 283 patients (correspond à l'ajout des patients ayant un LF de grade 3b ou transformé ou un LCM). L'incidence des cancers secondaires (invasifs et non invasifs) a été de 6,4% (18/283). En particulier, ont été rapportés : 6 cas de cancers invasifs (4 cas de tumeur solide et 2 cas de cancer hématologique).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) - version 37.0

Risques importants identifiés	- Tératogénicité - Infection grave due à une neutropénie - Cancers secondaires au traitement - Réaction de poussée tumorale (pour LF et LCM)
Risques importants potentiels	- Insuffisance cardiaque - Arythmie cardiaque - Cardiopathie ischémique (dont infarctus du myocarde) - Usage hors AMM
Informations manquantes	- Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR (PSUR n°16) soumis par le laboratoire couvre la période du 27 décembre 2018 au 26 décembre 2019 (en cours d'évaluation par l'EMA). Au cours de cette période, cinq nouveaux signaux de tolérance ont été évalués et clôturés par le laboratoire. Ils concernaient :

- les réactions anaphylactiques ;
- l'hépatite E ;
- l'hypertension pulmonaire ;
- la dermatose aiguë fébrile neutrophilique ;
- Pyoderma gangrenosum.

Les signaux d'hépatite E, de Pyoderma gangrenosum, d'hypertension pulmonaire et de dermatose aiguë fébrile neutrophilique n'ont pas été confirmés. Le signal de réaction anaphylactique a été validé et catégorisé en risque identifié non important. Le RCP est en cours de mise à jour pour intégrer ce risque.

7.3.4 Données issues du RCP

« Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

Lymphome à cellules du manteau (LCM) ou lymphome folliculaire (LF)

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie du SLT (allopurinol, rasburicase ou équivalent selon le protocole utilisé dans l'établissement) et doivent être correctement hydratés (par voie orale) pendant la première semaine du premier cycle ou pendant une durée plus longue, en fonction du tableau clinique. Un bilan biochimique doit être réalisé chaque semaine pendant le premier cycle ou en fonction du tableau clinique afin de détecter la survenue d'un SLT.

Le traitement par le lénalidomide peut être poursuivi (maintien de la dose) chez les patients présentant un SLT biologique ou un SLT clinique de grade 1, ou à l'appréciation du médecin, le traitement par le lénalidomide peut être poursuivi à une dose réduite d'un palier. Une hydratation intensive par voie intraveineuse doit être mise en place et doit s'accompagner d'une prise en charge médicale appropriée selon le protocole de soins de l'établissement, jusqu'à la correction des troubles électrolytiques. Un traitement par la rasburicase peut être nécessaire pour réduire l'hyperuricémie. La décision d'hospitalisation du patient relève de l'appréciation du médecin.

Chez les patients présentant un SLT clinique de grades 2 à 4, le traitement par le lénalidomide doit être interrompu et un bilan biochimique doit être effectué chaque semaine ou en fonction du tableau clinique. Une hydratation intensive par voie intraveineuse doit être mise en place et doit s'accompagner d'une prise en charge médicale appropriée selon le protocole de soins de l'établissement, jusqu'à la correction des troubles électrolytiques. Le traitement par la rasburicase et la décision d'hospitalisation relèvent de l'appréciation du médecin. Après résolution du SLT (grade 0), le traitement par le lénalidomide est repris à la dose immédiatement inférieure, à l'appréciation du médecin. »

« Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Neutropénies et thrombopénies

[...] Chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire, les contrôles doivent être réalisés une fois par semaine pendant les trois premières semaines du cycle 1 (28 jours), toutes les deux semaines au cours des cycles 2 à 4, puis au début de chaque cycle suivant.

[...] L'association du lénalidomide et du rituximab chez les patients atteints de lymphome folliculaire est associée à une incidence plus élevée de neutropénies de grade 3 ou 4 par rapport aux patients du bras placebo/rituximab. Des neutropénies fébriles et des thrombopénies de grade 3 ou 4 ont été observées plus fréquemment dans le bras lénalidomide/rituximab.

Réaction de poussée tumorale et syndrome de lyse tumorale

Une surveillance étroite et une évaluation du patient afin de détecter une RPT sont recommandées. La réaction de poussée tumorale peut simuler une progression de la maladie.

Les patients qui présentaient une RPT de grade 1 ou 2 recevaient un traitement symptomatique de la RPT par des corticoïdes, des AINS et/ou des analgésiques opioïdes. La décision d'instaurer des mesures thérapeutiques pour la RPT doit être prise après une évaluation clinique attentive de chaque patient.

Une surveillance étroite et une évaluation du patient afin de détecter un SLT sont recommandées. Les patients doivent être correctement hydratés et doivent recevoir une prophylaxie du SLT en plus du bilan biochimique hebdomadaire pendant le premier cycle ou plus longtemps, en fonction du tableau clinique.

Cancers secondaires au traitement dans le lymphome folliculaire

Dans une étude clinique portant sur les lymphomes non hodgkiniens indolents (LNHi) en rechute ou réfractaire dans laquelle des patients atteints d'un lymphome folliculaire ont été inclus, aucun risque accru de CS n'a été observé dans le bras lénalidomide/rituximab par rapport au bras placebo/rituximab. Les taux de CS hématologiques de type LAM étaient de 0,29 pour 100 patients-années versus 0,29 pour 100 patients-années chez les patients recevant le placebo/rituximab. L'incidence des tumeurs solides secondaires (à l'exclusion des cancers cutanés non mélanomateux) et des CS hématologiques était de 0,87 pour 100 patients-années dans le bras lénalidomide/rituximab versus 1,17 pour 100 patients-années chez les patients recevant le placebo/rituximab, avec un suivi médian de 30,59 mois (de 0,6 à 50,9 mois).

Il existe un risque identifié de cancer cutané non mélanomateux, notamment de type épithélioma spinocellulaire ou basocellulaire.

Les médecins doivent surveiller la survenue de CS chez les patients. Il convient de prendre en considération à la fois le bénéfice potentiel du lénalidomide et le risque de CS lorsqu'un traitement par le lénalidomide est envisagé. »

07.4 Résumé & discussion

REVLIMID (lénalidomide), a obtenu le 18/12/2019, une AMM « *en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité* ». Selon le RCP, la posologie initiale recommandée de REVLIMID (lénalidomide) dans cette indication est de 20 mg par voie orale sur 21 jours par cycle de 28 jours, pendant 12 cycles de traitement au maximum, en association au rituximab à raison de 375 mg/m² par voie intraveineuse chaque semaine au cours du cycle 1 (J1, J8, J15, J22) et le jour 1 de chaque cycle de 28 jours pendant les cycles 2 à 5. Le laboratoire sollicite la prise en charge uniquement chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

La demande repose sur deux études cliniques de phase III réalisées dans le lymphome non-hodgkinien indolent (lymphome folliculaire (LF), lymphome de la zone marginale (LZM) ou lymphome à cellules du manteau (LCM)) sachant que l'AMM n'a retenu que le LF. Ces deux études sont :

- L'étude AUGMENT³³ randomisée en double aveugle, qui a comparé lénalidomide + rituximab par rapport au placebo + rituximab seul pendant 12 cycles de 28 jours au maximum, en termes de survie sans progression (SSP) évalué par un CRI, chez 358 patients (295 avec un LF et 63 avec un lymphome de la zone marginale) de 2^{ème} ligne et plus.

- L'étude MAGNIFY³⁴, randomisée, en ouvert, qui a comparé un traitement d'entretien par lénalidomide + rituximab versus rituximab seul, après un traitement d'induction par lénalidomide + rituximab, en termes de survie sans progression, chez 232 patients (186 avec LF et 46 avec LZM), dont 40% avec patients réfractaires au rituximab. Seuls les résultats de la phase initiale non comparative de l'étude (lénalidomide + rituximab pendant 12 cycles de 28 jours) et issus d'une analyse intermédiaire sont disponibles.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude AUGMENT, et parmi les 385 patients inclus, l'âge médian était de 62,5 ans, 82,4% avaient un LF et 17,6% avaient un LZM. Les proportions de patients ayant un LF ou un LZM étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement. Le stade Ann Arbor de la maladie était égal à III ou IV pour 73% d'entre eux. Le score FLIPI était ≥ 3 pour 34% d'entre eux. La majorité

³³ Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37(14) :1188-99.

³⁴ Andorsky DJ, Yacoub A, Bitran JD et al. MAGNIFY: Phase IIIb Randomized Study of Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Followed By Lenalidomide Vs. Rituximab Maintenance in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone, or Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2016 ; 128 (22): 1798 (Abstract)

(55,6%) avait reçu une seule ligne antérieure de traitement. Les patients avaient pour la plupart reçu un traitement antérieur par rituximab (84,4%) et étaient réfractaires au dernier traitement reçu pour 15,6% d'entre eux. Les patients étaient considérés éligibles à une chimiothérapie pour 57,8% d'entre eux et « fits » pour la chimiothérapie pour 71 % d'entre eux (les patients étaient dits « unfits » si âgés d'au moins 70 ans, ou entre 60 et 69 ans en cas de ClCr < 60 ml/min ou un score ECOG ≥ 2). Cette étude n'a pas inclus de patient réfractaire au rituximab (patients préalablement traités par du rituximab ayant rechuté pendant ou dans les 6 mois suivant le traitement incluant du rituximab).

Le 22 juin 2018, lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 28,3 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 39,4 mois dans le groupe lénalidomide + RTX (IC95% [22,9-NE]) et de 14,1 mois dans le groupe placebo + RTX (IC95% [11,4-16,7]), soit un gain absolu de +25,3 mois en faveur du groupe lénalidomide + RTX (HR = 0,46 ; IC95 % [0,34- 0,62] ; p < 0,0001 inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique). Des résultats similaires ont été obtenus dans les analyses en sous-groupe y compris chez les patients ayant un LF.

La survie globale a été un critère de jugement exploratoire dans cette étude (critère de jugement secondaire non hiérarchisé). A la date d'analyse principale, aucune différence en termes de survie globale n'a été observée et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe (HR = 0,61 ; IC95 % [0,33 – 1,13], NS).

Dans l'étude MAGNIFY, et parmi les 232 patients ayant un LF de grade 1 à 3a ou un LZM inclus (population I-ITT), l'âge médian était de 66 ans et la majorité des patients (80%) avaient un LF. Les patients avaient pour la plupart reçu un traitement antérieur par rituximab (97,4%) et étaient réfractaires au rituximab pour 40,5% d'entre eux. Les patients étaient considérés éligibles à une chimiothérapie pour 45,7% d'entre eux.

A l'issue de la phase initiale de traitement non comparative par lenalidomide + rituximab, à la date d'analyse du 1^{er} mai 2017 (durée médiane de suivi non disponible), le taux de réponse globale (TRG) a été de de 67,9% (IC95% [60,7-74,5]) dans la population d'analyse pour l'efficacité (IEE).

Dans le sous-groupe des patients ayant un LF, le TRG a été de 70,3% (IC95% [62,2-77,5]). A noter que dans le sous-groupe des patients réfractaires au rituximab (41% des patients de l'étude), le TRG a été de 58,4% (IC95% [46,6-69,6]). La médiane de SSP a été de 30,2 mois (IC95% [18,1- non estimable]) (résultat disponible uniquement pour la population de tolérance (N = 222 patients) définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement pendant la phase initiale).

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude AUGMENT dans des analyses exploratoires et au vu des différences non statistiquement significatives observées dans un contexte où un manque de puissance de l'étude ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'absence de différence en termes de qualité de vie de l'ajout de REVLIMID (lénalidomide) au rituximab par rapport au rituximab utilisé seul.

► Tolérance

Dans l'étude AUGMENT, la quasi-totalité des patients (>95%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 98,9% (174/176) des patients dans le groupe lénalidomide et 96,1% (173/180) des patients dans le groupe placebo. L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 68,8% dans le groupe lénalidomide et de 32,2% dans le groupe placebo. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe lénalidomide par rapport au groupe placebo : neutropénie (50% versus 12,8%), infection (14,8% versus 6,7%) et leucopénie (6,8% versus 1,7%). L'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe lénalidomide par rapport au groupe placebo (25,6 % [45/176] versus 13,9% [25/180]). Le taux de cancers secondaires (invasifs et non invasifs) dans l'étude AUGMENT a été de 3,4% dans le groupe lénalidomide et 5,6% dans le groupe placebo.

Le profil de tolérance dans l'étude MAGNIFY a été similaire à celui observé dans l'étude AUGMENT.

Il est souligné que le rituximab a été administré par voie intraveineuse dans cette étude et que l'administration du rituximab par voie sous-cutanée est privilégiée dans la pratique clinique actuelle.

Les risques importants identifiés avec REVLIMID (légalidomide) dans le Plan de Gestion des Risques sont : la tératogénicité, les infections graves dues à une neutropénie, les cancers secondaires au traitement, ainsi que les réactions de poussée tumorale (pour LF et LCM).

Discussion

La portée des résultats est limitée par les réserves suivants :

- La démonstration de supériorité sur la SSP de légalidomide + rituximab versus placebo + rituximab dans l'étude AUGMENT a été faite versus un comparateur peu cliniquement pertinent et qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française en particulier pour les patients éligibles à une chimiothérapie standard de type CHOP, bendamustine ou CVP. En effet, le choix du rituximab en monothérapie est sous-optimal au regard de la proportion élevée de patients « fits » pour la chimiothérapie (71%) et de patients ayant une forte masse tumorale selon les critères du GELF (51%). Pour rappel, d'après les recommandations (ESMO, NCCN, SFH), en cas de non-réponse ou de progression, le traitement de deuxième ligne repose sur une immuno-chimiothérapie, selon le traitement de première ligne reçu, le type et la durée de la rémission de la ligne précédente et la dissémination de la maladie. L'utilisation du rituximab en monothérapie est mentionnée dans les recommandations NCCN comme pouvant être appropriée pour les patients en rechute tardive, en particulier en cas de faible masse tumorale. L'ESMO spécifie aussi son utilisation pour les patients ayant une faible masse tumorale (c'est-à-dire ne répondant pas aux critères du GELF pour qualifier une forte masse tumorale).
- L'efficacité de l'association légalidomide + RTX a été formellement démontrée dans une population incluant deux sous-types histologiques de LNH (LF et LYM) et non strictement dans le LF (libellé d'AMM). Les patients ayant un LF sont un sous-groupe qui représente 80% des patients de l'étude AUGMENT, qui a inclus aussi 20% de patients ayant un LYM. Les raisons pour lesquelles les LYM ont été exclus de l'AMM sont d'après l'EPAR : des résultats non cohérents avec ceux obtenus dans la population globale en termes d'efficacité et un surcroît numérique de décès dans le sous-groupe des patients avec LYM. Le grade de LF (grade 1 à 3a) a été précisé dans l'AMM, conformément aux critères d'inclusion de l'étude AUGMENT.
- L'absence de différence en termes de survie globale dans l'étude AUGMENT avec une immaturité des résultats (critère de jugement secondaire non hiérarchisé, exploratoire).
- Aucune donnée de comparaison (directe ou indirecte) n'a été soumise par rapport aux comparateurs attendus à savoir les protocoles de chimiothérapies ou immunochimiothérapies habituellement utilisés (en particulier R-CHOP ou R-CVP) ni par rapport par rapport à l'idelalisib, qui peut être proposé à partir de la 3^{ème} ligne de traitement chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures.
- L'absence de données, à ce stade (étude MAGNIFY en cours), sur l'efficacité d'un traitement d'entretien par rituximab après un traitement par légalidomide plus rituximab pendant une durée maximum de 12 cycles de 28 jours (posologie retenue par l'AMM de REVLIMID).

Le laboratoire demande le remboursement dans un périmètre restreint par rapport l'AMM à savoir chez les patients non-réfractaires au rituximab, conformément aux critères d'inclusion de l'étude AUGMENT (patients non préalablement traités par du rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt). Des données chez les patients réfractaires au rituximab sont disponibles dans l'étude MAGNIFY (40% des patients inclus dans l'étude), cependant le niveau de preuve est limité (étude non comparative). Pour les patients réfractaires au rituximab, GAZYVARO (obinutuzumab) en association à la bendamustine, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO peut être proposé. A souligner que des patients naïfs de rituximab ont été inclus en proportion limitée dans l'étude AUGMENT suite à un amendement du protocole.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de REVLIMID (légalidomide) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, REVLIMID (légalidomide) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Objectif de l'étude	Fin d'étude estimée
NCT01582776 (sponsorisée par le LYSARC)	Etude de phase Ib/II, non comparative, multicentrique, multi-cohortes, évaluant le légalidomide en association à l'obinutuzumab dans plusieurs cohortes de patients : Cohorte 1 : Lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires Cohorte 2 : Lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaires (indication potentielle) Cohorte 3 et 4 : Lymphomes folliculaires non préalablement traité	Mars 2022

Plusieurs études sont également en cours avec REVLIMID (légalidomide) dans le traitement du myélome multiple.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement, et d'après les recommandations nationales et internationales^{7,8,9} les options thérapeutiques reposent sur une immuno-chimiothérapie, c'est-à-dire une association rituximab + chimiothérapie (de type R-CHOP, R-CVP ou R-bendamustine majoritairement) suivi par un traitement d'entretien à base de rituximab. Dans certains cas, un traitement par rituximab en monothérapie peut être recommandé (hors AMM). En alternative au rituximab, l'obinutuzumab (GAZYVARO) peut également être utilisé en induction en association à une chimiothérapie (de type CHOP, CVP ou bendamustine majoritairement), suivi par un traitement d'entretien à base d'obinutuzumab.

En cas de non-réponse ou de progression, un protocole de deuxième ligne est proposé. Il dépend du traitement de première ligne reçu, du type et de la durée de la rémission de la ligne précédente et de la dissémination de la maladie. Les traitements de deuxième ligne reposent sur :

- une immuno-chimiothérapie (R-CHOP, R-CVP, R-bendamustine, O-bendamustine)^{13,14}.

Les recommandations de l'ESMO⁷ précisent que rituximab est ajouté à la chimiothérapie uniquement si la durée de la rémission de la ligne précédente à base de rituximab a été supérieure à 6 mois. Dans le cas contraire un traitement par chimiothérapie seule est recommandé par l'ESMO. Il est précisé que la chimiothérapie choisie doit différer de celle initiée précédemment pour diminuer le risque de résistance (bendamustine après CHOP ou vice versa). Rituximab peut être ajouté en induction, ou en entretien. Selon les recommandations NCCN 2020⁹ et SFH 2009⁸, la reprise du rituximab en association à la chimiothérapie, quelle que soit la durée de la rémission de la ligne précédente, peut être proposée. Selon les recommandations NCCN 2020, l'utilisation du rituximab en monothérapie peut être appropriée pour les patients en rechute tardive, en particulier en cas de faible masse tumorale. L'association obinutuzumab (GAZYVARO)-bendamustine peut aussi être utilisée en induction, suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab, en cas de non-réponse ou de progression, pendant ou dans les 6 mois suivant un traitement incluant du rituximab¹⁵,

- ou une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- ou une greffe de cellules souches si l'âge le permet et particulièrement en cas de rechute précoce.

En troisième ligne et plus, un traitement par ZYDELIG (idelalisib) peut être proposé^{7,9,16}. A noter que dans toutes les indications de ZYDELIG (idelalisib), les mesures de réduction du risque d'infections ont été modifiées afin d'intégrer des recommandations supplémentaires sur la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et l'infection à cytomégalovirus (CMV). Les

modifications de RCP ont été rappelées dans l'avis du 30 novembre 2016³⁵ ainsi que dans une lettre aux professionnels de santé diffusée par l'ANSM et le laboratoire GILEAD en août 2016³⁶.

Place de REVLIMID dans la stratégie thérapeutique :

En cas de rechute d'un lymphome folliculaire chez les patients non-réfractaires au rituximab, un protocole de deuxième ligne est proposé. Le traitement dépend du traitement reçu en première ligne, du type et de la durée de la rémission obtenue antérieurement et de la dissémination de la maladie. Le traitement de deuxième ligne des patients non réfractaires au rituximab repose sur une nouvelle chimiothérapie (de type CHOP, bendamustine ou CVP) en association au rituximab^{7,8,9}. En l'absence de donnée comparative de REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab par rapport aux protocoles de chimiothérapie standards en association au rituximab, son utilisation doit donc être réservée aux situations où une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP n'est pas réalisable. Chez les patients réfractaires à deux lignes de traitement antérieures, sa place par rapport à ZYDELIG (idélalisib) en monothérapie n'est pas connue faute de donnée comparative. La Commission souligne qu'aucune donnée étayant l'intérêt d'un traitement par REVLIMID (lénalidomide) en association au rituximab au-delà de 12 cycles de 28 jours n'est disponible.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les lymphomes folliculaires sont des lymphomes non-hodgkiniens indolents d'évolution lentement progressive et qui engagent le pronostic vital.
- ▶ REVLIMID (lenalidomide), en association au rituximab, entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est faible, compte tenu de :
 - la démonstration d'un bénéfice en survie sans progression (critère de jugement principal) avec REVLIMID (lénalidomide) plus rituximab par rapport à rituximab en monothérapie, avec un gain de +25,3 mois, sans bénéfice démontré en termes de survie globale, critère secondaire exploratoire de l'étude considéré comme plus cliniquement pertinent que la survie sans progression dans le lymphome folliculaire en rechute et,
 - des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (rituximab en monothérapie) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française en particulier pour les patients pour lesquels une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP est réalisable en 2^{ème} ligne et plus.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- ▶ Place dans la stratégie thérapeutique : cf. chapitre 08.

³⁵ Avis de la commission de la Transparence pour ZYDELIG en date du 30 novembre 2016

³⁶ ANSM – lettre aux professionnels de santé. Idelalisib (Zydelig®) : actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de sécurité. Août 2016. Disponible au <http://ansm.sante.fr/Sinformer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-actualisation-des-recommandations-suite-a-la-reevaluation-europeenne-des-donnees-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins/et ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de l'absence de réponse au besoin identifié,

REVLIMID (légalidomide) 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 REVLIMID (légalidomide) en association avec le rituximab est faible dans le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

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 rituximab pour le traitement du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt) » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de légalidomide au rituximab par rapport au rituximab administré seul, pendant une durée maximum de 12 cycles de 28 jours, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de +25,3 mois (HR = 0,46 ; IC95 % [0,34- 0,62]),
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale, critère secondaire exploratoire de l'étude considéré comme plus cliniquement pertinent que la survie sans progression dans le lymphome folliculaire en rechute,
- des réserves sur le bien-fondé du choix du comparateur (rituximab en monothérapie) qui ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique française en particulier pour les patients pour lesquels une chimiothérapie de type CHOP, bendamustine ou CVP est réalisable (qui représentaient 71% des patients de l'étude),
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

la Commission considère que REVLIMID en association avec le rituximab n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité chez les patients adultes non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

09.3 Population cible

La population cible de REVLIMID (légalidomide) dans cette extension d'indication correspond aux patients adultes ayant un lymphome folliculaire (LF) de grade 1, 2 ou 3a préalablement traité non-réfractaires au rituximab (patients non préalablement traités par rituximab ou qui n'ont pas rechuté sous traitement incluant le rituximab ou dans les 6 mois suivant son arrêt).

Selon les derniers chiffres de Santé Publique France publiés en 2019, l'incidence a été estimée à 3 066 nouveaux cas de LF en France en 2018³⁷. En considérant que :

- Le diagnostic de lymphome folliculaire est posé à un stade I-II (localisé) selon la classification Ann Arbor dans 10 à 15% des cas⁶. Aussi, entre 2 453 à 2 759 patients seraient diagnostiqués à un stade III-IV ;
- les patients asymptomatiques sans masse tumorale importante, qui représentent entre 20% à 30% des cas³⁸, ne relèvent que d'une surveillance régulière. Par conséquent, un traitement serait donc instauré chaque année chez 1 717 à 2 207 patients ;
- en France, 80% des patients rechutent après un traitement de 1^{ère} ligne et sont susceptibles de recevoir un traitement de deuxième ligne (avis d'expert), dont environ 5 à 10% des patients (avis d'expert) seraient en rechute/réfractaires dans les 6 mois³⁸.

En conclusion, et selon avis d'expert, la population cible de REVLIMID (lénalidomide) en 2^{ème} ligne et plus dans cette indication serait au maximum de 1 700 patients.

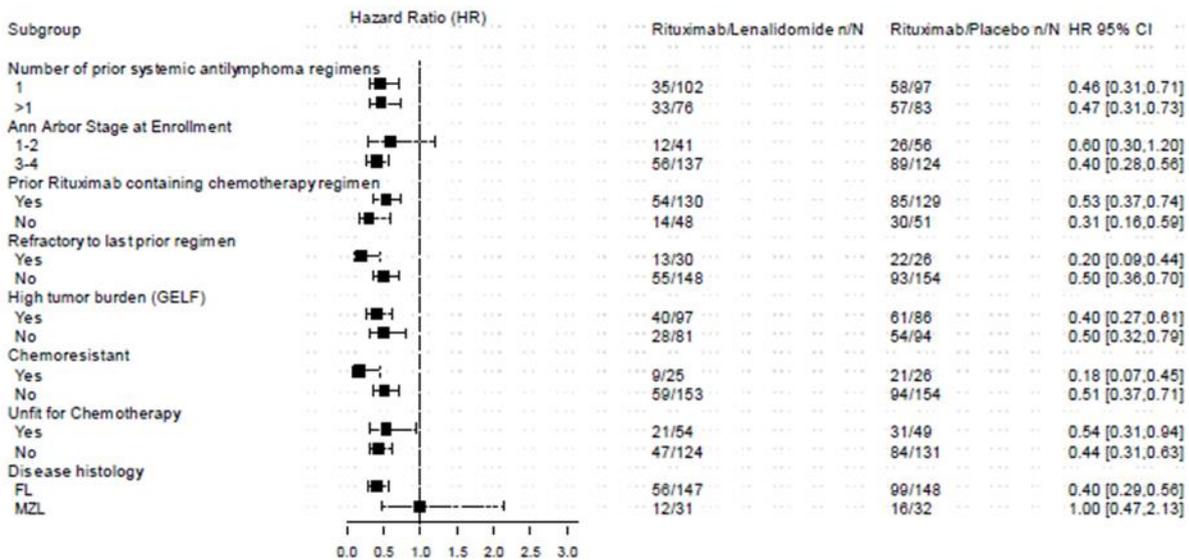
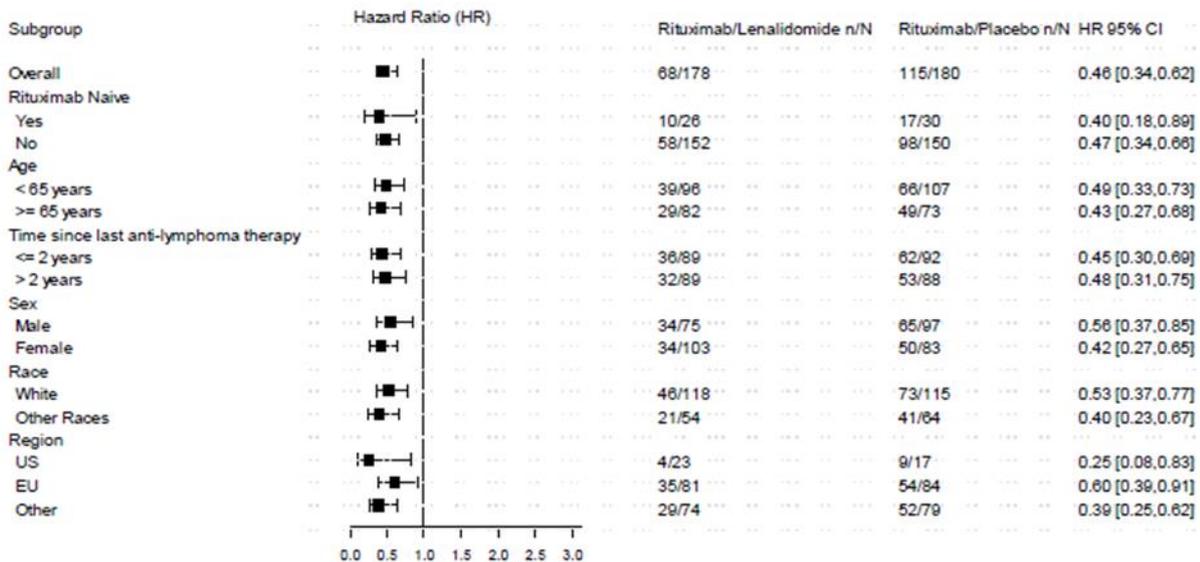
³⁷ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

³⁸ GAZYVARO - Avis de la commission de la Transparence en date du 8 mars 2017

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 23 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<p><u>REVLIMID 2,5 mg, gélule</u> Boîte de 7 gélules (CIP : 34009 275 945 6 4) Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 275 639 2 8)</p> <p><u>REVLIMID 5 mg, gélule</u> Boîte de 7 gélules (CIP : 34009 275 946 2 5) Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 381 022 5 3)</p> <p><u>REVLIMID 7,5 mg, gélule</u> Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 300 177 2 2)</p> <p><u>REVLIMID 10 mg, gélule</u> Boîte de 7 gélules (CIP : 34009 301 082 5 3) Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 381 023 1 4)</p> <p><u>REVLIMID 15 mg, gélule</u> Boîte de 7 gélules (CIP : 34009 301 082 7 7) Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 381 024 8 2)</p> <p><u>REVLIMID 20 mg, gélule</u> Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 300 177 4 6)</p>
Demandeur	CELGENE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>14 juin 2007 (procédure centralisée) : AMM initiale en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple en échec ou en rechute à au moins un traitement antérieur.</p> <p>13 juin 2013 : extension d'indication dans les syndromes myélodysplasiques de risque faible à délétion 5q.</p> <p>19 février 2015 : extension d'indication dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.</p> <p>08 juillet 2016 : extension d'indication dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.</p> <p>24 février 2017 : extension d'indication dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches.</p> <p>13 mai 2019 : extension d'indication en association avec le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.</p> <p>18 décembre 2019 : extension d'indication en association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité (objet du présent avis).</p> <p>Médicament faisant l'objet d'un PGR.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Rétrocession</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	L04AX04

Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal SSP – étude AUGMENT (population ITT)



Critères de réponse IWG 2007

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	Rate, foie	Moelle osseuse
RC	Disparition de toutes les anomalies	(a) TEP0 positive : toutes les masses négatives quelle que soit leur taille	Non palpable	Absence ou disparition de l'infiltration
RP	Régression des lésions mesurables	> 50% régression SPD d'un maximum de 6 cibles principales. Absence de progression des autres lésions	> 50% de diminution de la SPD des nodules (du plus grand diamètre en cas de nodule unique)	Non significative
	Absence de nouvelles lésions	(a) TEP0 positive : > 1 cibles initiales restent positives	Rate et foie de taille normale	Si initiale positive
(b) TEP0 négative ou faiblement fixante : régression complète des masses en TDM				
Stable		Absence de réponse complète ou partielle, sans critères de progression	(a) TEP0 positive : TEP positive sur une ou plusieurs lésions initiales. Absence de nouvelle lésion sur TDM ou TEP	
			(b) TEP0 négative ou faiblement fixante: taille des lésions initiales inchangée sur TDM	
Progression ou rechute	Apparition de nouvelle lésion, ou progression > 50% / nadir lorsqu'elle a diminué	Apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions > 1,5 cm de grand axe, ou progression > 50% de la SPD de plus d'un ganglion, ou progression > 50% du plus grand diamètre d'un ganglion > 1 cm petit axe	Progression > 50% de la SPD de toute lésion initiale	Nouvelle atteinte ou réapparition
		Lésions toujours positives en TEP, lorsqu'initialement positives		

TEP0 : TEP initiale ; TDM : tomodensitométrie ; SPD : somme des produits des plus grands diamètres ; RC : rémission complète ; RP : réponse partielle.