



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 MARS 2020

légalidomide
REVLIMID 5 mg, 7,5 mg, 10 mg et 15 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien en monothérapie du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'abstention thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients symptomatiques ayant un myélome multiple non préalablement traité, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches.

Chez les patients éligibles, ayant reçu une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches, un traitement de consolidation post-autogreffe pourra être envisagé dans le but d'améliorer la qualité et l'ampleur de la réponse. Le traitement d'entretien post-autogreffe ayant pour but de retarder la première rechute fait partie des options thérapeutiques qui pourra être proposée dans la stratégie de traitement de 1^{ère} ligne du myélome multiple.

Place de REVLIMID (lénalidomide) dans la stratégie thérapeutique :

REVLIMID (lénalidomide) est un traitement d'entretien après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

La Commission recommande, par principe de précaution, que REVLIMID (lénalidomide) soit administré pour une durée maximale de deux ans et non jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de donnée permettant d'étayer la durée optimale de ce traitement.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« 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. »
SMR	Faible
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de REVLIMID (légalidomide) par rapport au placebo dans deux études cliniques en termes de survie sans progression (gain absolu de 15 mois ou 18 mois selon l'étude considérée), sans démonstration robuste d'un bénéfice sur la survie globale, - les événements indésirables hématologiques et infectieux potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide), - le sur-risque de survenue de cancers secondaires, - l'absence de donnée permettant de démontrer le maintien de la qualité de vie des patients traités par REVLIMID (légalidomide) en comparaison à l'abstention thérapeutique, au regard de ces événements indésirables potentiellement graves et de la surveillance biologique régulière nécessaire lors d'un traitement par REVLIMID (légalidomide), alors que l'abstention thérapeutique accorde au patient une période sans traitement actif au cours de sa maladie, la Commission considère que REVLIMID (légalidomide), en traitement d'entretien après autogreffe, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'abstention thérapeutique, chez les patients adultes ayant un myélome multiple non préalablement traité et ayant reçu une autogreffe de cellules souches.
ISP	REVLIMID (légalidomide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	REVLIMID (légalidomide) est un traitement d'entretien après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Sa supériorité a été établie versus placebo en termes de survie sans progression, sans démonstration robuste d'un gain en survie globale. La Commission souligne les nombreuses incertitudes qui persistent quant à la stratégie thérapeutique à privilégier entre un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide) et une abstention thérapeutique. Ces incertitudes sont notamment liées à : - l'absence de donnée permettant d'exclure un impact potentiellement négatif sur le succès du traitement ultérieur de la rechute chez un patient qui aurait progressé au cours d'un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide), - l'existence d'un sur-risque de cancers secondaires, en particulier des leucémies aigües myéloïdes et hémopathies lymphoïdes B, - l'absence de donnée permettant de définir la durée optimale de traitement dans la mesure où REVLIMID (légalidomide) a été arrêté prématurément après 26 mois de traitement (en médiane) dans l'étude IFM 2005-02, et non jusqu'à progression de la maladie (durée de traitement recommandée selon l'AMM), - l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard du délai avant la rechute. La Commission recommande, par principe de précaution, que REVLIMID (légalidomide) soit administré pour une durée maximale de deux ans et non jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de donnée permettant d'étayer la durée optimale de ce traitement.
Population cible	La population cible est comprise entre 1 393 et 1 850 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de REVLIMID (lénalidomide) [5 mg, 7,5 mg, 10 mg et 15 mg, gélule] sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication 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 a obtenu l'AMM dans cette indication le 24 février 2017.

REVLIMID (lénalidomide) est le premier médicament ayant obtenu une AMM dans cette indication.

A noter que le laboratoire avait déjà déposé auparavant une demande d'inscription de REVLIMID (lénalidomide) dans cette extension d'indication. La demande, examinée par la Commission de la Transparence le 13 décembre 2017 et ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 10 janvier 2018, a été retirée par le laboratoire le 7 mars 2018¹.

A noter que le laboratoire ne sollicite pas l'inscription des présentations de REVLIMID à 2,5 mg, 20 mg et 25 mg pour cette nouvelle indication, ces présentations n'étant pas adaptées à la posologie recommandée en traitement d'entretien.

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« 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), 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). »

02.2 Posologie

« Le traitement d'entretien par le lénalidomide doit être instauré après une bonne récupération hématologique post-AGCS, chez les patients sans signe de progression. Le traitement par le

¹ HAS. Projet d'avis du 10 janvier 2018 de la commission de la Transparence relatif à REVLIMID. Dans ce projet d'avis, la Commission avait attribué un SMR modéré et une ASMR V à REVLIMID par rapport à l'abstention thérapeutique.

légalidomide ne doit pas être initié si la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) est $< 1,0 \times 10^9/L$, et/ou si la numération plaquettaire est $< 75 \times 10^9/L$.

Posologie recommandée

La dose initiale recommandée est de 10 mg de légalidomide par voie orale en une prise par jour de façon continue (les jours 1 à 28 de chaque cycle de 28 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou survenue d'une intolérance. Après 3 cycles de traitement d'entretien par le légalidomide, la dose peut être augmentée à 15 mg par voie orale en une prise par jour si elle est tolérée. »

03 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et à l'origine de la sécrétion, en quantité importante, de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1% par an.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018². La classification actuelle du myélome, élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG)³, distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est généralement recommandé une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)⁴ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches. Le principal critère d'éligibilité est l'âge du patient ; il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans^{5,6}.

Chez les patients éligibles, après l'autogreffe, et malgré l'éventuel traitement de consolidation, la maladie résiduelle persiste, exposant le patient à une rechute plus ou moins précoce. Le traitement d'entretien post-autogreffe ayant pour but de retarder la première rechute fait partie des options thérapeutiques qui pourront être proposées dans la stratégie de traitement de 1^{ère} ligne du myélome multiple. Le légalidomide est le seul médicament disposant actuellement d'une AMM dans cette indication et, selon les recommandations actuelles, il pourra être proposé au patient en tenant compte notamment du sur-risque de cancers secondaires^{5,7,8}. Une abstention thérapeutique pourra également être envisagée à ce stade de la maladie.

Lorsque survient la rechute ou la progression du myélome multiple, il n'existe pas de traitement standard selon la Société Française d'Hématologie⁹. La décision thérapeutique dépendra de l'âge,

² 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/>

³ Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014 ; 15:e538-e548

⁴ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie $> 2,75 \text{ mmol/L}$ (110 mg/L) ou $0,25 \text{ mmol/L}$ au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : clairance de la créatinine $< 40 \text{ ml/min}$ ou créatininémie $> 177 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($> 20 \text{ mg/L}$) ; anémie : hémoglobine $< 10 \text{ g/dL}$ ou au moins 2 g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

⁵ NCCN Guidelines. Multiple myeloma. Version 2.2020

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

⁷ Moreau P, et al. Multiple Myeloma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals Oncol* 2017 ;28(suppl_4):iv52-iv61.

⁸ Macro M. au nom de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Recommandations de l'IFM sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif. *Hématologie* – vol 25 n°1. Janvier – Février 2019

⁹ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse :

des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission, des circonstances de la rechute, de la disponibilité de cellules souches du sang périphérique (CSP), de l'état général et des comorbidités.

En 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches, malgré l'efficacité des thérapeutiques disponibles, la rechute reste un événement inéluctable. Le besoin médical est donc partiellement couvert. Il subsiste un besoin important de disposer de médicaments améliorant la survie et la qualité de vie des patients en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple.

04 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de REVLIMID (légalidomide) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

04.1 Médicaments

REVLIMID (légalidomide) est le premier médicament ayant obtenu une indication dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

D'autres principes actifs, susceptibles d'être utilisés hors AMM chez ces patients après autogreffe sont cités dans les recommandations cliniques internationales (bortézomib et thalidomide notamment)^{5,7,9}. Cependant, aucun d'entre eux ne fait à ce jour l'objet d'un usage bien établi selon les pratiques cliniques françaises actuelles. Ils ne sont donc pas retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

04.2 Compareurs non médicamenteux

L'utilisation d'un traitement d'entretien post autogreffe doit être discutée avec le patient au regard de sa balance bénéfices/risques et du risque de survenue de cancers secondaires⁵. L'abstention thérapeutique avec surveillance des patients est un comparateur cliniquement pertinent de REVLIMID (légalidomide).

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent. Le seul comparateur cliniquement pertinent de REVLIMID (légalidomide) à ce stade de la stratégie thérapeutique est l'abstention thérapeutique.

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, REVLIMID (légalidomide) possède une AMM depuis le 22 février 2017 dans l'indication : « *Revlimid is indicated as maintenance therapy in adult patients with MM following autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).* »

► Prise en charge à l'étranger

Le laboratoire a fourni les éléments suivants :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui (préciser date de début) / Non / Evaluation en cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	
Allemagne	Oui (février 2017)	Périmètre de l'AMM
Pays-Bas	Oui (avril 2017)	Périmètre de l'AMM
Belgique	Oui (décembre 2017)	Périmètre de l'AMM
Espagne	Oui (décembre 2017)	Périmètre de l'AMM
Italie	Oui (septembre 2017)	Périmètre de l'AMM

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de prise en charge de REVLIMID (légalidomide) dans son extension d'indication en traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches repose essentiellement sur les résultats de deux études de phase III :

- l'étude CALGB100104¹⁰, de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 460 patients aux Etats-Unis, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du légalidomide versus placebo, en traitement d'entretien après autogreffe selon le schéma posologique de l'AMM ;
- l'étude IFM2005-02¹¹, de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 614 patients en France, en Belgique et en Suisse, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du légalidomide versus placebo, en traitement d'entretien après autogreffe, précédé d'un traitement de consolidation par légalidomide (hors AMM¹²).

Les résultats de ces deux études de phase III ont été examinés par la Commission dans son projet d'avis du 10 janvier 2018¹. Ils sont à nouveaux détaillés dans le présent avis dans le cadre de la nouvelle demande du laboratoire.

A l'appui de sa nouvelle demande, le laboratoire a également déposé :

- une publication d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert (MYELOMA XI)¹³ comparant l'efficacité du légalidomide versus « observation » dans le traitement d'entretien du myélome

¹⁰ McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012 ; 366:1770-81

¹¹ Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012 ; 366:1782-91

¹² Le légalidomide n'a pas d'indication validée par une AMM en traitement de consolidation.

¹³ Jackson GH, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 57–73

multiple non préalablement traité chez des patients éligibles ou non à une autogreffe de cellules souches ;

- une publication d'une méta-analyse (McCarthy et al. 2017)¹⁴ ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du lénalidomide versus « placebo ou observation » dans le traitement d'entretien post-autogreffe du myélome multiple non préalablement traité en termes de survie globale.
- trois publications présentant les données observationnelles issues d'un registre américain de patients ayant un myélome multiple non préalablement traité (CONNECT-MM)^{15,16,17}.

Par ailleurs, une revue de la littérature a permis d'identifier une méta-analyse en réseau (Gay et al, 2018)¹⁸ comparant l'efficacité de différents traitements d'entretien (interféron, thalidomide, thalidomide + bortezomib, thalidomide + interféron, lénalidomide, lénalidomide + prednisone, bortezomib + prednisone, traitement d'entretien par un placebo et absence de traitement d'entretien) en termes de survie sans progression et de survie globale chez des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité, éligibles ou non à une autogreffe de cellules souches. Une analyse restreinte aux patients ayant reçu une autogreffe était prévue au protocole.

Les différents traitements d'entretien inclus dans cette méta-analyse ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de REVLIMID et les études randomisées versus placebo ou versus « absence de traitement d'entretien » qui correspondent à l'indication de l'AMM sont présentées par ailleurs individuellement dans le présent avis. Les résultats de cette méta-analyse en réseau ne sont donc pas retenus pour cette évaluation.

06.1 Efficacité

6.1.1 Etude de phase III CALGB 100104

Référence	McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1770-81.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00114101
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du lénalidomide par rapport à un placebo en traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité, en termes de survie sans progression, après une autogreffe de cellules souches.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en bras parallèles. Les critères de stratification de la randomisation étaient : - taux de $\beta 2$ microglobuline ($\geq 2,5$ mg/l versus $< 2,5$ mg/l), - traitement antérieur par thalidomide (oui vs non) - traitement antérieur par lénalidomide (oui vs non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 14 avril 2005 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 2 juillet 2009 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 décembre 2009 Etude conduite dans 47 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	- Age compris entre 18 ans et 70 ans ; - Myélome multiple symptomatique nécessitant un traitement (stade $\geq$ I de la classification de Durie et Salmon) ;

¹⁴ McCarthy PL, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis. J Clin Oncol 2017;35:3279-89

¹⁵ Jagannath S, et al. Impact of post-ASCT maintenance therapy on outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma in Connect MM. Blood Adv. 2018 Jul 10;2(13):1608-1615.

¹⁶ Abonour R, et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect MM Registry. Ann Hematol. 2018 Dec;97(12):2425-2436.

¹⁷ Rifkin RM, et al. Treatment Outcomes and Health Care Resource Utilization in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide-only Maintenance, Any Maintenance, or No Maintenance: Results from the Connect MM Registry. Clin Ther. 2018 Jul;40(7):1193-1202.

¹⁸ Gay F, et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma. JAMA Oncol 2018 ; Oct ; 4(10) :1389-1397.

	- Myélome ayant été stabilisé ou ayant répondu à un traitement d'induction d'au moins 2 mois (autorisant l'inclusion de patients avec myélome sécrétant ou non); - Prélèvement de cellules souches $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg de poids corporel et de préférence 5×10^6 cellules/kg de poids corporel. Les cellules souches pouvaient être prélevées à n'importe quel moment avant l'autogreffe, que ce soit avant ou après l'inclusion dans l'essai ; - Score ECOG de 0 ou 1.
Principaux critères de non inclusion	- Myélome indolent, sauf en cas de progression de la maladie à un stade $\geq I$; - Antécédent de traitement (dont légalidomide et thalidomide) d'une durée de 12 mois ou plus ; - Antécédent de progression après un traitement initial. Il n'était pas autorisé plus de deux traitements antérieurs (hors dexaméthasone seule) ; - Antécédent de greffe de cellules souches du sang périphérique, de moelle osseuse ou d'organe ; - Délai de plus de 12 mois par rapport à l'instauration du traitement d'induction. <i>A noter que les patients ayant été traités par un traitement antérieur de moins de 12 mois étaient éligibles.</i>
Schéma de l'étude	Les patients ont été recrutés après la phase d'induction (protocole au choix de l'investigateur) et avant de recevoir le melphalan à haute dose suivi d'une autogreffe. Après l'autogreffe, les patients, si éligibles au traitement d'entretien, étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitement. ^a traitement d'induction au choix de l'investigateur ^b les sujets ont eu une évaluation de la maladie et de la réponse entre J+90 et le J+100 post-autogreffe et avant randomisation. ^c avant randomisation, les sujets devaient avoir une fonction organique adéquate et ne doit pas présenter de signe de progression. Initiation du traitement d'entretien J+100 et J+110 après autogreffe.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés, selon un ratio de 1:1, dans l'un des 2 groupes : - Groupe légalidomide : légalidomide par voie orale initié à la dose de 10 mg/jour puis augmenté à 15 mg/jour après 3 mois chez les sujets le tolérant bien ; du J1 au J28 d'un cycle de 28 jours (conforme à l'AMM) - Groupe placebo : placebo par voie orale ; du J1 au J28 d'un cycle de 28 jours La durée de traitement correspondait au temps jusqu'à progression. <u>Cross-over</u> Après levée de l'aveugle, les patients ayant reçu le placebo pouvaient être mis sous légalidomide.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) après autogreffe, évaluée par l'investigateur dans la population ITT et définie comme le délai entre la date de l'autogreffe (remplacée par la date de randomisation pour les analyses de sensibilité) et la première date documentée de progression ou du décès quelle qu'en soit la cause.

	La progression a été déterminée sur la base des critères de l'European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT)¹⁹ et de l'International Myeloma Working Group (IMWG)²⁰ (cf Annexes : « Critères standards de réponse selon l'IMWG14 » et « Définition de la réponse minimale selon l'EBMT »). L'analyse principale de la SSP a été basée sur les règles de censure de l'EMA (cf. Annexes : « Principales différences entre les règles de censure EMA et FDA »).
Critères de jugement secondaires exploratoires	<u>Critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (exploratoires) :</u> - Survie globale depuis la randomisation (SG) évaluée dans la population ITT. - Survie sans progression depuis la date de randomisation jusqu'à la deuxième progression, l'instauration d'une 3^{ème} ligne de traitement ou le décès (SSP2) évaluée dans la population ITT. Une description des traitements reçus en 2^{ème} ligne après lénalidomide ou placebo a été demandée par l'EMA.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 9,6 mois (HR de 1,4 entre placebo et lénalidomide) entre les deux groupes de traitement en termes de SSP, la valeur médiane attendue dans le groupe placebo étant de 24 mois et celle dans le groupe traité de 33,6 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5% en test unilatéral, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 544. Compte-tenu d'un rythme d'inclusion moins rapide que prévu, le nombre de patients à inclure a finalement été fixé à 538 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Populations d'analyse</u> Population ITT : ensemble des patients randomisés dans l'étude. L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur cette population. Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (lénalidomide ou placebo). <u>Analyse des critères de jugement principal (SSP) et secondaires (SG et SSP2) :</u> Pour les critères de délai avant événement (SSP, SG, SSP2), la distribution des durées de survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La distribution entre les deux groupes a été comparée avec un test du log-rank (stratifié uniquement pour la SSP selon le taux de beta microglobuline et le traitement antérieur par thalidomide ou lénalidomide). Le hazard ratio (HR) et les IC bilatéraux à 95% ont été estimés par un modèle de Cox à risques proportionnels. L'étude a été conduite en double-aveugle (patients et investigateurs). <u>Analyses intermédiaires du critère de jugement principal :</u> Une première analyse intermédiaire était prévue au protocole après survenue d'au moins 20% des événements attendus (progression ou décès). Un test séquentiel de groupe (selon la méthode multi-étapes d'Emerson et Fleming) a été utilisé pour arrêter l'essai prématurément en cas de supériorité du groupe lénalidomide. Une analyse de futilité était également prévue au protocole. En tout, huit analyses intermédiaires et une analyse finale avaient été prévues au protocole, à des dates spécifiques, tenant compte de la proportion d'événements attendus à la date de l'analyse. Le comité de suivi de l'étude a autorisé la levée de l'aveugle le 17 décembre 2009 et une analyse, devenue l'analyse finale de la SSP, a été réalisée à cette date, à laquelle 33% des événements attendus étaient survenus. Des analyses de sensibilité de la SSP étaient prévues au protocole (SSP depuis la randomisation selon les règles de censure de l'EMA et selon les règles de censure de la FDA et SSP depuis la greffe selon les règles de censure de la FDA). <u>Contrôle du risque alpha :</u> Le risque alpha fixé au protocole est de 0,05 en test unilatéral. Seule l'analyse du critère de jugement principal (SSP) a fait l'objet d'un contrôle du risque alpha.

¹⁹ Bladé J, Samson D, Reece D et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by highdose therapy and haematopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol 1998;102:1115- 23.

²⁰ Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73.

	<u>Analyses en sous-groupes</u> Des analyses exploratoires en sous-groupes de la SSP et de la SG étaient prévues au protocole, sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. <u>Principaux amendements apportés au protocole</u> Le protocole initial a été modifié notamment sur les points suivants : - Revue de la durée d'inclusion (initialement prévue à 63 mois) à 88 mois compte tenu du rythme d'inclusion moins rapide que prévu (amendement 7 du 15/06/2008) ; - Révision des critères d'éligibilité (amendement 8 du 15/08/2009)
--	--

Résultats :

Effectifs

Sur les 568 patients inclus, 460 patients étaient éligibles au traitement d'entretien et ont été randomisés, constituant la population en intention de traiter (ITT) :

- 231 patients dans le groupe légalidomide,
- 229 patients dans le groupe placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian à l'inclusion était de 58 ans, l'âge moyen de 57 ans et 57% des patients avaient moins de 60 ans. La population totale comptait 54% d'hommes et 46% de femmes. Les caractéristiques de la maladie au diagnostic étaient similaires entre les deux groupes, à l'exception de la distribution des stades ISS²¹, ainsi que du taux moyen de microglobuline β_2 (cf. tableau 1). Les caractéristiques de la maladie à la randomisation étaient similaires entre les deux groupes (cf. tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie au diagnostic (étude CALGB100104 - population ITT)

Caractéristiques	Légalidomide (n=231)	Placebo (n=229)	Total (n=460)
Forme de la maladie, n (%)			
Maladie non-sécrétante	22 (9,5)	13 (5,7)	35 (7,6)
Maladie sécrétante	209 (90,5)	216 (94,3)	425 (92,4)
Maladie extramédullaire, n (%)			
Oui	54 (23,4)	69 (30,1)	123 (26,7)
Non	160 (69,3)	149 (65,1)	309 (67,2)
Manquant	17 (7,4)	11 (4,8)	28 (6,1)
Classe d'immunoglobuline, n (%)			
IgG	131 (56,7)	133 (58,1)	264 (57,4)
IgA	43 (18,6)	45 (19,7)	88 (19,1)
IgM	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,4)
Manquant	55 (23,8)	51 (22,3)	106 (23,0)
Stade Durie-Salmon, n (%)			
I	35 (15,2)	27 (11,8)	62 (13,5)
II	46 (19,9)	46 (20,1)	92 (20,0)
III	114 (49,4)	114 (49,8)	228 (49,6)
Manquant	36 (15,6)	42 (18,3)	78 (17,0)
Stade ISS, n (%)*			
I	62 (26,8)	85 (37,1)	147 (32,0)
II	58 (25,1)	46 (20,1)	104 (22,6)
III	39 (16,9)	35 (15,3)	74 (16,1)
Manquant	72 (31,2)	63 (27,5)	135 (29,3)
Microglobuline β_2 (mg/L) *			
	n=175	n=175	n=350
Moyenne	4,9	3,9	4,4
Déviati on standard	5,40	3,25	4,48
Médiane	3,4	2,8	3,1
Min-Max	0,8 - 47,1	0,2 - 29,7	0,2 - 47,1
Microglobuline β_2, n (%)			
< 2,5 mg/l	56 (24,2)	71 (31,0)	127 (27,6)
≥ 2,5 mg/l	119 (51,5)	104 (45,4)	223 (48,5)
Manquant	56 (24,2)	54 (23,6)	110 (23,9)

²¹ La classification internationale ISS (International Staging System) permet d'établir le stade du myélome multiple selon sa valeur pronostique basée sur les taux de bêta2-microglobulinémie et d'albuminémie.

Clairance de la créatinine (ml/min)	n=71	n=73	n=144
Moyenne	88,6	87,5	88,1
Déviation standard	44,32	44,07	44,04
Médiane	84,0	73,0	79,0
Min-Max	4 - 268	40 - 307	4 - 307
Plaquettes (1000/μl)	n=213	n=207	n=420
Moyenne	276,6	299,4	287,9
Déviation standard	306,16	303,21	304,56
Médiane	236,0	243,0	239,0
Min-Max	41 - 3620	42 - 3353	41 - 3620
Neutrophiles (1000/μl)	n=188	n=185	n=373
Moyenne	3,7	4,1	3,9
Déviation standard	2,97	2,69	2,84
Médiane	3,1	3,4	3,3
Min-Max	0,5 - 28,4	0,1 - 15,4	0,1 - 28,4

* p < 0,1 pour la comparaison entre les groupes légalidomide et placebo en utilisant le test T (variables continues) et le test exact de Fisher (variables catégorielles)

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie après autogreffe, à la randomisation (étude CALGB100104 - population ITT)

Caractéristiques	Légalidomide (n=231)	Placebo (n=229)	Total (n=460)
Evolution de la maladie basée sur le critère ISS, n (%)			
I	184 (79,7)	171 (74,7)	355 (77,2)
II	23 (10,0)	19 (8,3)	42 (9,1)
III	3 (1,3)	3 (1,3)	6 (1,3)
Manquant	21 (9,1)	36 (15,7)	57 (12,4)
Microglobuline β₂, n (%)			
< 2,5 mg/l	149 (64,5)	138 (60,3)	287 (62,4)
≥ 2,5 mg/l	62 (26,8)	57 (24,9)	119 (25,9)
Manquant	20 (8,7)	34 (14,8)	54 (11,7)
Clairance de la créatinine (ml/min)			
	n=224	n=220	n=444
Moyenne	92,6	97,2	94,8
Déviation standard	35,19	35,04	35,15
Médiane	87,7	94,4	89,8
Min-Max	12,1 - 226,7	12,1 - 203,1	12,1 - 226,7
Catégories de la clairance de la créatinine, n (%)			
< 50 ml/min	23 (10,0)	16 (7,0)	39 (8,5)
≥ 50 ml/min	201 (87,0)	204 (89,1)	405 (88,0)
Manquant	7 (3,0)	9 (3,9)	16 (3,5)
ECOG, n (%)			
0	115 (49,8)	101 (44,1)	216 (47,0)
1	105 (45,5)	112 (48,9)	217 (47,2)
Manquant	11 (4,8)	16 (7,0)	27 (5,9)

En ce qui concerne les traitements d'induction pré-autogreffe reçus, il n'y avait pas de différence notable entre les deux groupes (cf. tableau 3). A noter que 34% des patients ont reçu du légalidomide en traitement d'induction (hors AMM).

Tableau 3 : Traitement d'induction pré-autogreffe (étude CALGB100104 - population ITT)

	Légalidomide (n=231) n (%)	Placebo (n=229) n (%)
Légalidomide	80 (34,6)	78 (34,1)
Thalidomide	102 (44,2)	104 (45,4)
Bortezomib	99 (42,9)	90 (39,3)
Anthracycline	44 (19,0)	31 (13,5)
Autre	14 (6,1)	17 (7,4)
Changement de traitement d'induction ^a , n (%)	56 (24,2)	43 (18,8)
Nombre d'autogreffe, n (%)		
1	231 (100,0)	229 (100,0)

^a Les sujets ont changé de traitement en cas d'intolérance au traitement initial ou pour optimiser la réponse.

► Dates d'analyse des résultats

- Le 09/09/2009, après survenue de 28% des événements, a eu lieu la deuxième analyse intermédiaire de la SSP, à la demande du comité de suivi.

- Le 17/12/2009, compte tenu des résultats de la précédente analyse, le comité de suivi de l'étude a recommandé de lever l'insu. A cette date, une nouvelle analyse intermédiaire, devenue l'analyse finale, a été réalisée.
- Le 01/03/2015 a eu lieu une première analyse de suivi à caractère exploratoire. Deux autres analyses de suivi ont été réalisées par la suite (analyses du 01/02/2016 et du 19/10/2016)²² dont les résultats ne seront pas présentés en raison de leur faiblesse méthodologique (caractère exploratoire, nombre insuffisant de patients encore à risque pour conclure...).

► Critère de jugement principal : SSP après autogreffe évaluée par l'investigateur (population ITT)

Lors de la deuxième analyse intermédiaire au 09/09/2009, réalisée sur 436 patients à la demande du comité de suivi, la médiane de survie sans progression a été de 37,2 mois (IC_{95%} non estimé) dans le groupe légalidomide et de 21,7 mois (IC_{95%} [18,2 ; 34,5]) dans le groupe placebo ; HR=0,39 IC_{95%} [0,26 ; 0,58] ; p < 0,001.

Lors de l'analyse finale, au 17/12/2009, après une durée médiane de suivi de 13,5 mois, la médiane de survie sans progression depuis l'autogreffe a été de 37,2 mois (IC_{95%} non estimé) dans le groupe légalidomide et de 22,2 mois (IC_{95%} [18,2 ; 34,5]) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de +15 mois en faveur du légalidomide ; HR=0,38 IC_{95%} [0,27 ; 0,54] ; p < 0,001 (cf tableau 4).

Tableau 4 : Résultats sur la SSP après autogreffe (critère principal) - analyse finale du 17/12/2009 (étude CALGB100104 - population ITT)

<u>Analyse finale</u> (17/12/2009)	Survie sans progression après autogreffe (lecture par les investigateurs)	
	Légalidomide N=231	Placebo N=229
Nombre de patients avec données censurées, n (%)	185 (80,1)	130 (56,8)
Nombre d'événements, n (%)	46 (19,9)	99 (43,2)
<i>progression</i>	33 (14,3)	75 (32,7)
<i>décès</i>	13 (5,6)	24 (10,5)
HR IC _{95%}	0,38 [0,27 ; 0,54]	
p*	p < 0,001	
SSP médiane (mois) ; IC _{95%}	37,2 ; [NE ; NE]	22,2 ; [18,4 ; 28,9]

NE = non estimé

* Valeur p fondée sur un test du log-rank non stratifié

Les analyses de sensibilité réalisées sur la survie sans progression ont suggéré des résultats similaires.

► Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires : Survie Globale après randomisation (population ITT)

L'analyse de la survie globale n'a pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses (critère exploratoire).

Au 17/12/2009 (date de l'analyse finale de la SSP), après un suivi médian de 13,5 mois, aucune différence en termes de survie globale n'a été suggérée, les médianes de survie globale n'étaient pas atteintes ; HR = 0,52 ; IC_{95%} [0,26 ; 1,01].

A titre exploratoire, au 01/03/2015 (première analyse de suivi), après la levée de l'aveugle et un suivi médian de 6 ans, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe légalidomide et a été de 79,0 mois dans le groupe placebo ; HR=0,57 ; IC_{95%} [0,42 ; 0,76]. Il est souligné le nombre limité de patients encore sous traitement : 48/231 (20,8%) dans le groupe légalidomide et 19/229

²² Holstein SA, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017 ; 4: e431-e442.

(8,2%) dans le groupe placebo (traités par lénalidomide après la levée de l'aveugle), ainsi que le faible nombre de patients à risque (90 dans le groupe lénalidomide et 75 dans le groupe placebo). Les résultats des deux autres analyses de suivi (analyses du 01/02/2016 et du 19/10/2016) ne sont pas présentés en raison de leur faiblesse méthodologique (caractère exploratoire du critère du jugement et de l'analyse de suivi, nombre insuffisant de patients encore à risque pour conclure...) qui ne permet pas de conclure sur le bénéfice en survie globale.

► Autre résultat : Traitements reçus en 2^{ème} ligne après lénalidomide ou placebo

Au 17/12/2009, lors de la levée de l'insu, 33,2% des patients du groupe placebo, n'ayant pas progressé, ont reçu le traitement d'entretien par lénalidomide (cross over).

Au 01/03/2015, 63% des patients du groupe placebo et 46% des patients du groupe lénalidomide avaient reçu un traitement de deuxième ligne. A cette date, 27% des patients du groupe placebo avaient reçu du lénalidomide en traitement de 2^{ème} ligne (cf. tableau 5).

Tableau 5 : Traitements reçus en deuxième ligne (au 01/03/2015) (étude CALGB100104)

	Lénalidomide (n=231)	Placebo (n=229)
Thérapies de deuxième ligne du myélome multiple, n (%)	106 (45,9)	144 (62,9)
Bortézomib ± dexaméthasone	38 (16,5)	29 (12,7)
Lénalidomide ± dexaméthasone	29 (12,6)	61 (26,6)
Autres nouvelle(s) thérapie(s)	27 (11,7)	43 (18,8)
Traitement sans nouvelle thérapie	8 (3,5)	6 (2,6)
Transplantation de cellules souches	4 (1,7)	5 (2,2)

6.1.2 Etude de phase III IFM 2005-02

Référence	Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2012; 366:1782-91
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00430365
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du lénalidomide par rapport à un placebo en traitement d'entretien <u>précédé par un traitement de consolidation (hors AMM) du myélome multiple</u> non préalablement traité, en termes de survie sans progression, après une autogreffe de cellules souches.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en bras parallèles. Les critères de stratification à la randomisation étaient : - une délétion 13q au diagnostic (oui versus non), - le taux de $\beta 2$ microglobuline au diagnostic (≤ 3 mg/L versus > 3 mg/L) - la réponse après l'autogreffe à la randomisation (RC/TBRP versus RP/MS)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 12 juin 2006 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 29 août 2008 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 7 juillet 2010 Etude conduite dans 76 centres en France, en Belgique et en Suisse (dont 59/76 centres en France).
Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	- Age compris entre 18 et 65 ans - Myélome non précédemment traité - Stade III, II, I avec 1 lésion osseuse radiologique de la classification de Durie et Salmon - Traitement d'induction par chimiothérapie puis autogreffe dans les 6 derniers mois - Absence de signes de progression après autogreffe - Récupération hématologique satisfaisante définie par : polynucléaires neutrophiles $> 1000/\mu\text{l}$ et plaquettes $> 75\ 000/\mu\text{l}$
Schéma de l'étude	<u>Induction et autogreffe :</u>

	Avant l'inclusion, les patients devaient avoir reçu une chimiothérapie d'induction suivie d'une chimiothérapie intensive par melphalan et d'une autogreffe. La phase d'induction et l'autogreffe ne faisaient pas partie de l'essai, mais le protocole fournissait des recommandations sur leurs modalités, y compris des recommandations relatives à une seconde autogreffe en cas de réponse sous-optimale ($\leq$ très bonne réponse partielle). Les recommandations concernant le traitement d'induction étaient : l'inclusion dans le protocole d'induction IFM 2005-01²³, ou 3 cures de VAD (Vincristine/Adriblastine/Dexaméthasone), espacées de 4 semaines, au choix de l'investigateur. <u>Randomisation</u> : 3 mois après la ou les autogreffe(s), les patients, si éligibles, étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitement. <u>Consolidation et entretien</u> : Avant de recevoir le traitement d'entretien, tous les patients recevaient 2 cycles de consolidation avec lénalidomide. <pre> graph TD A[Induction] --> B[Autogreffe] B --> C[Randomisation] C --> D["Consolidation 2 cycles de 28 jours par lénalidomide 25 mg/j 21/28"] D --> E["Entretien Lénalidomide : 10mg/jour 28/28 (15mg/j à partir du 4^e cycle si bonne tolérance)"] D --> F[Placebo] E --> G["Arrêt du traitement en Janvier 2011 sur décision du DMC"] F --> H["Arrêt du traitement en Janvier 2011 sur décision du DMC"] </pre> <u>Stratifiée sur :</u> - β2M - Délétion 13 - Réponse à l'ACST
Traitements étudiés	Les patients étaient randomisés selon un ratio de 1:1 dans l'un des deux groupes: - Groupe lénalidomide : 2 cycles de consolidation avec lénalidomide (25 mg/jour de J1 à J21 d'un cycle de 28 jours, <u>hors AMM</u>) suivi du traitement d'entretien par cycle de 28 jours, de J1 à J28. Le lénalidomide était initié à la dose de 10 mg/jour (augmenté à 15 mg/jour après 3 mois en cas de bonne tolérance) ; - Groupe placebo : 2 cycles de consolidation avec lénalidomide (25 mg/jour de J1 à J21 d'un cycle de 28 jours) suivi du placebo par cycles de 28 jours, de J1 à J28. La durée de traitement correspondait au temps jusqu'à progression. <u>Cross-over</u> Le cross-over vers le groupe lénalidomide avant progression n'était pas autorisé.
Critère de jugement principal	Survie sans progression après randomisation (SSP), évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) sur la population ITT et définie comme le délai entre la date de randomisation et la première date documentée de progression ou du décès quelle qu'en soit la cause. Elle était évaluée par un comité indépendant, sur les règles de censure de la FDA. Les règles de censures de l'EMA ont été utilisées pour l'analyse de sensibilité (cf Annexes : « Principales différences entre les règles de censure EMA et FDA »).

²³ Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010 ;28 : 4621-9.

Critères de jugement secondaires exploratoires	<u>Critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (exploratoires) :</u> - Survie globale après randomisation (SG) définie comme le temps entre la date de randomisation et la date du décès - Taux de réponse globale - Durée de la réponse chez les patients ayant une réponse partielle ou complète Ces critères ont été évalués dans la population ITT.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence de 1 an entre les deux groupes de traitement en termes de durée médiane de réponse post-greffe, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 3 ans et celle dans le groupe traité de 4 ans (soit une survie sans progression de 37.5% et 50%, 4 ans après la randomisation dans les groupes contrôle et traité, respectivement), avec une puissance de 85% et un risque alpha de 0,025 en test unilatéral, et en tenant compte d'un taux de sortie d'essai de 15%, 614 patients devaient être inclus.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Populations d'analyse :</u> Population ITT : ensemble des patients randomisés dans l'étude. L'analyse de l'efficacité a été réalisée sur cette population. Population PP : ensemble des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude et pour lesquels au moins une donnée d'efficacité post-inclusion était disponible. Population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement (légalidomide ou placebo). <u>Analyse de la SSP et de la SG :</u> La SSP a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier, le test du log-rank et un modèle proportionnel de Cox pour les ajustements. Une analyse intermédiaire de la SSP évalué par l'investigateur était prévue au protocole après la survenue de 180 événements (60% du nombre d'événements attendus pour l'évaluation finale de la SSP). La méthode de O'Brien et Fleming a été utilisée pour maintenir un risque alpha global de 2,5% en test unilatéral : - $\alpha = 0,004$ pour l'analyse intermédiaire de la SSP - $\alpha = 0,024$ pour l'analyse finale de la SSP L'analyse finale de la SSP par le CRI était prévue après la survenue de 300 événements. La SG devait être évaluée par un comité de suivi des données lors de l'analyse intermédiaire de la SSP. L'étude a été conduite en double-aveugle (patients et investigateurs) et les évaluations par le comité de revue indépendant étaient également réalisées en aveugle. <u>Contrôle du risque alpha :</u> Seules les analyses intermédiaire et finale du critère de jugement principal (SSP) ont fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. <u>Analyses en sous-groupes :</u> Des analyses exploratoires en sous-groupes de la SSP et de la SG étaient prévues au protocole, sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. <u>Principaux amendements au protocole :</u> - ajout de la phase de consolidation (amendement n°2 du 4/10/2006) - planification de l'analyse intermédiaire de la SSP ($\alpha=0,004$) avec possibilité d'arrêt de l'étude et/ou de levée de l'aveugle en cas de démonstration de la supériorité (amendement n°7 du 24/08/2009) - arrêt anticipé du traitement par légalidomide sur recommandation du comité de suivi de l'étude, suite au signal d'incidence plus élevée de cancers secondaires dans le groupe légalidomide par rapport au groupe placebo (amendement n°9 du 21/03/2011).

- allongement de 3 ans de la durée de l'étude afin d'évaluer le risque de cancer secondaires (amendement n°12 du 18/12/2014)

Résultats :

► Effectifs

Un total de 614 patients a été randomisé, 3 à 6 mois après avoir reçu l'autogreffe, constituant la population en intention de traiter (ITT) :

- 307 patients dans le groupe légalidomide,
- 307 patients dans le groupe placebo.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian à l'inclusion a été de 57 ans, l'âge moyen de 55 ans et environ 70% des patients avaient moins de 60 ans. La population totale de l'étude comprenait 57% d'hommes et 43% de femmes.

Les caractéristiques de la maladie au diagnostic ont été similaires entre les groupes à l'exception de la distribution des stades ISS, du profil cytogénétique t(4 ;14) et del17 et de la clairance de la créatinine au diagnostic (cf. tableau 6).

Tableau 6 : Caractéristiques de la maladie au diagnostic (étude IFM2005-02 - population ITT)

	Légalidomide (N = 307)	Placebo (N = 307)	Total (N=614)
Stade ISS au diagnostic, n (%)			
I	128 (41,7)	143 (46,6)	271 (44,1)
II	104 (33,9)	107 (34,9)	211 (34,4)
III	66 (21,5)	46 (15,0)	112 (18,2)
Données manquantes	9 (2,9)	11 (3,6)	20 (3,3)
Anomalies cytogénétiques au diagnostic : t(4 ;14) ou del17p, n (%)			
Oui	41 (13,4)	24 (7,8)	65 (10,6)
Non	202 (65,8)	216 (70,4)	418 (68,1)
Données manquantes	64 (20,8)	67 (21,8)	131 (21,3)
Microglobuline β_2, n (%)			
	n=301	n=302	n=603
≤ 3	136 (45,0%)	136 (45,2%)	272 (45,1%)
> 3	166 (55,0%)	165 (54,8%)	331 (54,9%)
Délétion du chromosome 13, n (%)			
	n=295	n=295	n=590
Positif	114 (38,6%)	116 (39,3%)	328 (55,6%)
Négatif	161 (54,6%)	167 (56,6%)	230 (39,0%)
Non évaluable	20 (6,8%)	12 (4,1%)	32 (5,4%)
LDH au diagnostic, n (%)			
≤ ULN	208 (67,8)	220 (71,7)	228 (69,7)
> ULN	40 (13,0)	41 (13,4)	81 (13,2)
Données manquantes	59 (19,2)	46 (15,0)	105 (17,1)
Clairance de la créatinine au diagnostic, n (%)			
< 50 mL/min	45 (14,7)	25 (8,1)	70 (11,4)
≥ 50 mL/min	204 (66,4)	232 (75,6)	436 (71,0)
Données manquantes	58 (18,9)	50 (16,3)	108 (17,6)

Concernant les traitements d'induction pré-autogreffe reçus avant l'inclusion, aucun patient n'avait reçu du légalidomide et environ 21% des patients ont reçu 2 autogreffes (cf. tableau 7).

Tableau 7 : Traitement d'induction pré-autogreffe (étude IFM2005-02 - population ITT)

	Lénalidomide (n=307) n (%)	Placebo (n=307) n (%)
Traitements reçus en phase d'induction :		
Thalidomide – Dexaméthasone	10 (3,3)	10 (3,3)
Bortézomib – Dexaméthasone (Vd)	140 (45,6)	135 (44,0)
Vincristine – Doxorubicine – Dexaméthasone (VAd)	141 (45,9)	157 (51,1)
Autres	16 (5,2)	5 (1,6)
Nombre d'autogreffes, n (%)		
1	243 (79,2)	243 (79,2)
2	64 (20,8)	64 (20,8)

► **Dates d'analyses des résultats**

- Le 04/09/2009 a eu lieu la première analyse intermédiaire du critère de jugement principal par les investigateurs.
- Le 07/07/2010 a eu lieu l'analyse finale du critère de jugement principal par le CRI, avec levée de l'aveugle.
- Le 26/01/2011, le traitement par lénalidomide a été arrêté prématurément à la suite du signal de l'incidence plus élevée de cancers secondaires dans le groupe lénalidomide par rapport au groupe placebo.
- A titre exploratoire, des analyses de suivi ont été réalisées le 01/03/2015 (suivi médian de 86,4 mois soit 7,2 ans) puis le 01/02/2016 (suivi médian de 96,7 mois soit 8 ans)²⁴. Ces analyses n'ont pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Pour rappel, le traitement par lénalidomide avait été arrêté en 2011 (cf. amendement 9).

► **Critère de jugement principal : survie sans progression après randomisation (évaluée par le CRI)**

Pour rappel, après randomisation et avant de recevoir le traitement d'entretien, tous les patients recevaient 2 cycles de 28 jours de lénalidomide (traitement de consolidation, hors AMM).

Le 04/09/2009, lors de l'analyse intermédiaire, la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe lénalidomide et a été de 23 mois dans le groupe placebo avec une différence statistiquement significative en faveur de lénalidomide (HR = 0,45 [IC 95%, 0,34 ; 0,60], $p < 0,0000001$, inférieur à la valeur de 0,004, pré-spécifiée au protocole).

Le 07/07/2010, lors de l'analyse finale avec levée de l'aveugle et après un suivi médian de 22,4 mois, la médiane de SSP a été de 41,2 mois dans le groupe lénalidomide et de 23 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de +18,2 mois en faveur du lénalidomide (HR= 0,50 [0,39 ; 0,64] $p < 0,001$, inférieur au seuil de 0,024, pré-spécifié au protocole) (cf. tableau 8 et figure 1).

²⁴ Analyse mentionnée dans l'EPAR, non détaillée dans ce document en l'absence d'un rapport d'étude actualisé ou d'un addendum de rapport d'étude pour cette analyse déposée auprès du service Evaluation des Médicaments

Tableau 8 : Résultats sur la SSP après randomisation (critère principal) (étude IFM2005-02 - population ITT)

	Survie sans progression après randomisation	
	Lénalidomide N=307	Placebo N=307
Analyse intermédiaire prévue au protocole (04/09/2009) évaluation par les investigateurs		
Nombre d'événements, n (%)	71 (23,1)	139 (45,3)
HR IC _{95%}	0,45 [0,34 ; 0,60]	
p*	p< 0,001 (inférieur à la valeur de 0,004, pré-spécifiée au protocole)	
SSP médiane (mois) ; IC _{95%}	NE ; [NE ; NE]	23,0 ; [20,6 ; 27,6]
Analyse finale (07/07/2010) (suivi médian de 22,4 mois) évaluation par le CRI		
Nombre de patients avec données censurées, n (%)	204 (66,4)	147 (47,9)
Nombre d'événements, n (%)	103 (33,6)	160 (52,1)
progression	99 (32,2)	158 (51,5)
décès	4 (1,3)	2 (0,7)
HR IC _{95%}	0,50 [0,39 ; 0,64]	
p*	p< 0,0000001 (inférieur à la valeur de 0,024, pré-spécifiée au protocole)	
SSP médiane (mois) ; IC _{95%}	41,2 ; [38,3 ; NE]	23,0 ; [21,2 ; 28,0]

* La valeur p est basée sur un test du log-rank non stratifié.

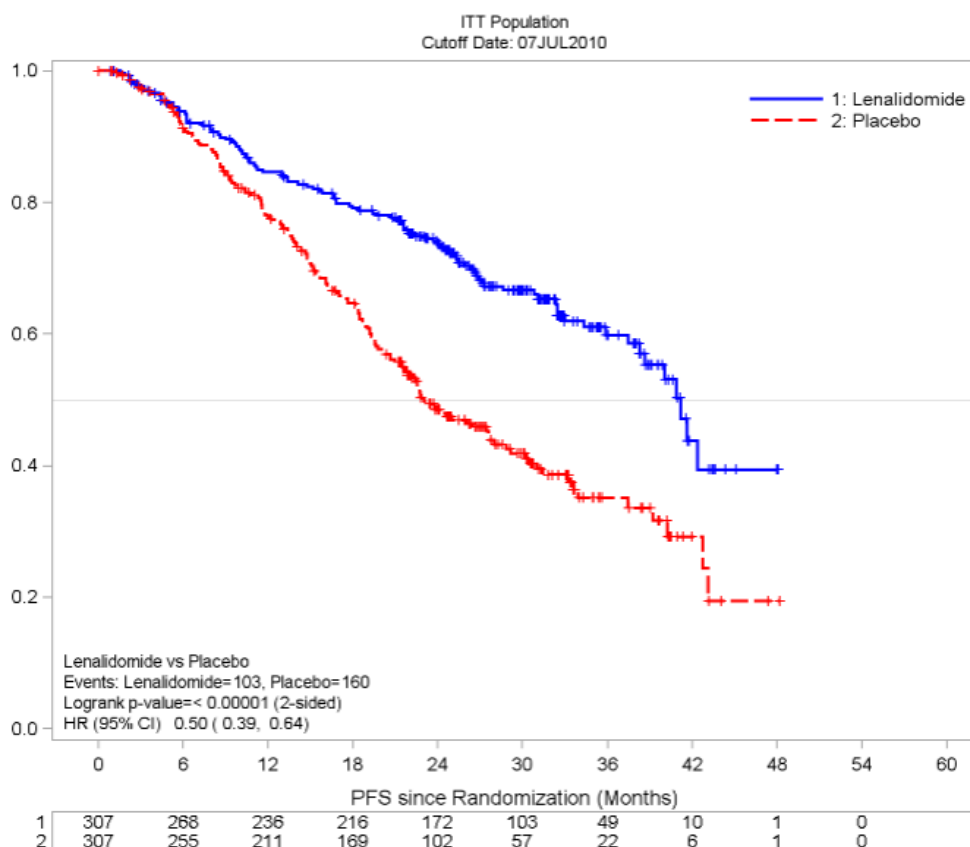


Figure 1 : SSP après randomisation (critère principal) évaluée selon l'analyse Kaplan Meier (étude IFM2005-02 - population ITT) - Analyse principale du 07/07/2010

Les analyses en sous-groupes de la SSP ont été réalisées le 01/03/2015 et suggèrent des résultats similaires à ceux observés dans la population générale, à l'exception des patients ayant obtenu une réponse complète après autogreffe selon l'investigateur et des patients ayant un profil cytogénétique t(4 ;14) et/ou une del17 positif au diagnostic (cf. annexes).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les analyses des critères de jugement secondaires n'ont pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, il s'agit donc d'analyses exploratoires.

▪ **Survie globale après randomisation**

Les résultats des analyses du 04/09/2009 et du 07/07/2010 ne sont pas disponibles pour la survie globale.

Pour rappel, le 26/01/2011, le traitement par lénalidomide a été arrêté prématurément à la suite du signal de l'incidence plus élevée de cancers secondaires dans le groupe lénalidomide.

Le 01/03/2015, après un suivi médian d'environ 7 ans, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe lénalidomide et a été de 90,9 mois (IC95% [81,0 ; non estimé]) dans le groupe placebo (HR = 0,91 ; IC95% [0,72 ; 1,15]).

L'analyse supplémentaire du 01/02/2016 suggère le maintien du HR dans le temps.

▪ **Taux de réponse globale**

Le 07/07/2010, 98,7% des patients du groupe lénalidomide et 95,1% des patients du groupe placebo avaient eu une RC (réponse complète), une TBRP (très bonne réponse partielle) ou une RP (réponse partielle).

▪ **Durée de la réponse chez les patients ayant une réponse partielle ou complète**

Le 01/03/2015, la durée médiane de la réponse chez les patients ayant eu une RC, une TBRP ou une RP a été de 46,3 mois dans le bras lénalidomide et de 23,7 mois dans le bras placebo.

▪ **Traitements reçus en 2^{ème} ligne après lénalidomide ou placebo**

Au 01/03/2015, 60% des patients du groupe placebo et 77% des patients du groupe lénalidomide avaient reçu un traitement de deuxième ligne. A cette date, 34% des patients du groupe placebo avaient reçu du lénalidomide en traitement de 2^{ème} ligne (cf tableau 9).

Tableau 9 : Traitements reçus en deuxième ligne (au 01/03/2015) (étude IFM2005-02)

	Lénalidomide (n=307)	Placebo (n=307)
Patients ayant reçu une 2^{ème} ligne de traitement, n (%)	184 (59,9)	235 (76,5)
Bortézomib ± dexaméthasone	71 (23,1)	35 (11,4)
Lénalidomide ± dexaméthasone	34 (11,1)	103 (33,6)
Autre	38 (12,3)	43 (14,0)
Autogreffe	41 (13,4)	54 (17,6)

6.1.3 Autres données

6.1.3.1 Etude MYELOMA XI¹³

Cette étude de phase III, randomisée, en ouvert, a comparé l'efficacité du lénalidomide versus « observation » en traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez des patients éligibles ou non à une autogreffe de cellules souches, en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) (co-critères de jugement principaux).

Au total, 1 971 patients ont été inclus, 1 137 dans le groupe lénalidomide et 834 dans le groupe « observation ». A noter que le lénalidomide a été administré du J1 au J21 d'un cycle de 28 jours (schéma d'administration non validé par l'AMM, qui préconise une administration de J1 à J28), d'abord à une dose de 25 mg/jour (posologie hors AMM) puis à une dose de 10 mg/jour (posologie de l'AMM) suite à un amendement au protocole de l'étude et après inclusion de 442 patients.

Les patients avaient un âge médian de 66 ans, et environ 50% des patients avaient moins de 65 ans. A l'inclusion, la majorité étaient éligibles à l'autogreffe de cellules souches (1248/1971 patients soit environ 63% des patients de l'étude) et environ 40% des patients éligibles avaient reçu un protocole à base de lénalidomide en traitement d'induction (hors AMM). En cas de réponse sous-optimale au traitement d'induction pré-autogreffe, le protocole prévoyait que les patients reçoivent un traitement de consolidation sans autogreffe.

Lors de l'analyse principale portant sur la population ITT, incluant à la fois des patients éligibles et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, après un suivi médian de 31 mois, la supériorité du lénalidomide en traitement d'entretien versus observation a été démontrée en termes de survie sans

progression : la médiane de SSP a été de 39 mois dans le groupe légalidomide [IC 95% : 36 ; 42], et de 20 mois [IC 95% : 18 ; 22] dans le groupe observation (HR = 0,46 [IC 95% : 0,41 ; 0,53], $p < 0,0001$). Elle n'a en revanche pas été démontré en termes de survie globale avec des médianes de survie globale non atteintes dans les deux groupes lors de l'analyse (HR = 0,87 [IC 95% : 0,73 ; 1,05] ; $p=0,15$). A noter que, à la date de l'analyse, le nombre de patients à risque de progression ou de décès n'était plus que de 332 / 1 137 dans le groupe légalidomide et 169/834 dans le groupe observation. Les résultats dans le sous-groupe des patients éligibles à une autogreffe au moment de l'inclusion dans l'étude ($n=1\ 248$ patients) suggèrent un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale mais ne peuvent être retenus compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse et du fait que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal.

6.1.3.2 Méta-analyse de McCarthy¹⁴

Cette méta-analyse a inclus trois études : l'étude CALGB100104, l'étude IFM2005-02 (études présentées et évaluées dans le présent avis), ainsi que l'étude GIMEMA²⁵. Elle inclut les données de 1208 patients : 605 étaient dans le groupe légalidomide et 603 dans le groupe placebo/observation. L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer le bénéfice du légalidomide en traitement post-autogreffe du myélome multiple non préalablement traité, en termes de survie globale (critère de jugement principal).

L'étude GIMEMA, est une étude de phase III, randomisée, en ouvert, qui a comparé l'efficacité d'un traitement de consolidation par melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches versus le protocole MPR (melphalan, prednisone, lenalidomide) (sans autogreffe) dans le myélome multiple non préalablement traité en termes de survie sans progression. Une deuxième comparaison, après nouvelle randomisation, permettait d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par légalidomide versus l'absence de traitement d'entretien. Le protocole de l'étude ne prévoyait pas de comparaison de l'efficacité du légalidomide versus l'absence de traitement d'entretien dans le sous-groupe des patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

Compte tenu de l'hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse (notamment l'étude GIMEMA dont l'objectif principal n'était pas de comparer l'efficacité du légalidomide versus l'absence de traitement d'entretien chez des patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches) et du fait qu'il n'y a pas eu de démonstration sur la survie globale dans les études CALGB100104 et IFM2005-02, cette méta-analyse, bien que suggérant une amélioration de la survie globale dans le groupe légalidomide en traitement d'entretien, ne permet pas de renforcer une démonstration et n'a donc pas de rôle confirmatoire, mais seulement exploratoire.

6.1.3.3 Registre CONNECT-MM

Ce registre a suivi, entre 2009 et 2011, 1493 patients. Les publications fournies par le laboratoire présentent, chez les patients ayant reçu une autogreffe, les données d'efficacité en termes de survie sans progression et survie globale¹⁵, de qualité de vie¹⁶ et d'utilisation de ressources de santé¹⁷ selon le traitement d'entretien reçu. Les patients avaient un âge médian de 60 ans, environ 60% étaient des hommes. Environ un tiers des patients a reçu une autogreffe de cellules souches. Les différents groupes de patients étaient définis selon le traitement d'entretien reçu après l'autogreffe et comprenaient : légalidomide seul (ou en association pour une publication¹⁵), autre traitement d'entretien ou aucun traitement d'entretien.

La médiane de survie sans progression a été de 50,3 mois dans le groupe légalidomide et de 30,8 mois dans le groupe « sans traitement d'entretien ». Lors de l'analyse, les médianes de survie globales n'étaient pas atteintes. Les incidences d'hospitalisation ont été similaires dans les différents groupes et les durées médianes d'hospitalisation pendant la première année post-autogreffe ont été de 10,5 jours, 5,0 jours et 5,5 jours dans les groupes observation, traitement d'entretien par légalidomide et autre traitement d'entretien, respectivement.

²⁵ Palumbo A, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014; 371:895-905

06.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a pas été étudiée dans les trois études de phase III (CALGB100104, IFM2005-02 et MYELOMA XI).

Les données exploratoires de qualité de vie issues du registre CONNECT MM ont été recueillies à l'aide des questionnaires EQ-5D, FACT-MM (Functional Assessment of Cancer Therapy, Multiple Myeloma subscale) et BPI (Brief Pain Inventory). Compte tenu du caractère observationnel de ces données, aucun résultat ne peut être retenu concernant la qualité de vie des patients.

06.3 Tolérance

6.3.1 Données issues des études cliniques CALGB100104 et IFM2005-02

Le profil de tolérance du lénalidomide dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches a été évalué au cours des deux études de phase III CALGB100104 et IFM2005-02. Pour ces deux études, les données présentées ci-dessous correspondent aux données à la date de suivi du 01/03/2015.

► Etude CALGB100104

La population de tolérance a été de 224 patients dans le groupe lénalidomide et 221 patients dans le groupe placebo (dont 76 patients ont été traité par lénalidomide après cross-over). La durée médiane de traitement était de 25,4 mois dans le groupe lénalidomide et 10,9 mois dans le groupe placebo. Pour rappel, au 17/12/2009, lors de la levée de l'insu, 33,2% des patients du groupe placebo (population ITT) ont reçu le traitement d'entretien par lénalidomide (cross-over).

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé chez 215/224 patients (96%) dans le groupe lénalidomide et 188/221 patients (85,1%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (>15% dans l'un des groupes) sont présentés dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10 : EI les plus fréquents (>15%) - étude CALGB100104 (population de tolérance)

	Groupe lénalidomide (n = 224) n (%)	Groupe placebo avant cross-over (n = 221) n (%)
Neutropénie	177 (79,0)	94 (42,5)
Thrombocytopénie	162 (72,3)	101 (45,7)
Diarrhée	122 (54,5)	83 (37,6)
Eruption cutanée	71 (31,7)	48 (21,7)
Infection respiratoire haute	60 (26,8)	35 (15,8)
Fatigue	51 (22,8)	30 (13,6)
Leucopénie	51 (22,8)	25 (11,3)
Anémie	47 (21,0)	27 (12,2)
Lymphopénie	40 (17,9)	29 (13,1)
Neutropénie fébrile	39 (17,4)	34 (15,4)
Hyperbilirubinémie	34 (15,2)	19 (8,6)
Nausées	33 (14,7)	22 (10,0)

Les fréquences d'arrêts de traitement pour EI ont été de 28,1% dans le groupe lénalidomide et de 2,7% dans le groupe placebo avant cross-over. Dans le groupe lénalidomide, la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement a été la thrombocytopénie (2,7%).

Au moins un EI de grade 3-4 a été observé chez 79,5% des patients dans le groupe lénalidomide et 55,2% des patients dans le groupe placebo (avant cross-over); les plus fréquents ont été d'ordre hématologique avec notamment, comparativement au groupe placebo (avant cross-over) : la

neutropénie (59,4% versus 33%), la thrombocytopénie (37,5% versus 30,3%), la leucopénie (20,1% versus 10%), et la neutropénie fébrile (17,4% versus 15,4%).

Au 01/03/2015, au total, 68/224 patients (30,4%) du groupe légalidomide et 106/221 patients (48%) du groupe placebo étaient décédés. Pour la grande majorité (66 patients du groupe légalidomide et 103 patients du groupe placebo), le décès est survenu après l'arrêt du traitement d'entretien avec pour cause principale le myélome multiple. Les seconds cancers primitifs ont été la cause du décès chez 8 (3,6%) patients du groupe légalidomide et 2 (0,9%) patients du groupe placebo avant cross over.

Le décès a fait suite à un EI survenu sous traitement chez 3 (1,3%) patients du groupe légalidomide et 4 (1,8%) patients du groupe placebo avant cross-over. Dans le groupe légalidomide, il s'agissait de deux cas de sepsis et d'un arrêt cardiaque.

► Etude IFM2005-02

La population de tolérance a été de 306 patients dans le groupe légalidomide et 302 patients dans le groupe placebo. Le 26 janvier 2011 (amendement au protocole du 21 mars 2011), suite aux cas plus nombreux de cancers secondaires observés sous légalidomide, il a été décidé l'arrêt anticipé du traitement de tous les patients encore sous légalidomide. La durée médiane du traitement de l'étude a été de 26,1 mois dans le groupe légalidomide et de 20,4 mois dans le groupe placebo. Pour rappel, le cross-over vers le groupe légalidomide avant progression n'était pas autorisé.

Au moins un EI a été observé chez 305/306 patients (99,7%) dans le groupe légalidomide et 297/302 patients (98,3%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (>20% dans l'un des groupes) sont présentés dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : EI les plus fréquents (>20%) - étude IFM2005-02 (population de tolérance)

	Groupe légalidomide (n = 306) n (%)	Groupe placebo (n = 302) n (%)
Neutropénie	188 (61,4)	78 (25,8)
Leucopénie	104 (34,0)	41 (13,6)
Thrombocytopénie	77 (25,2)	46 (15,2)
Bronchite	147 (48,0)	115 (38,1)
Rhinopharyngite	108 (35,3)	90 (29,8)
Gastroentérite	67 (21,9)	58 (19,2)
Douleur dorsale	84 (27,5)	84 (27,8)
Spasmes musculaires	124 (40,5)	70 (23,2)
Asthénie	119 (38,9)	100 (33,1)
Fièvre	68 (22,2)	32 (10,6)
Diarrhée	130 (42,5)	61 (20,2)
Constipation	64 (20,9)	57 (18,9)
Toux	88 (28,8)	62 (20,5)

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 29,7% dans le groupe légalidomide et 14,9% dans le groupe placebo. Dans le groupe légalidomide, la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement a été l'asthénie (2,3%).

Une diminution de la posologie en raison d'un événement indésirable a été observée chez 24,8% des patients dans le groupe légalidomide et 5,6% dans le groupe placebo, principalement en raison d'une neutropénie.

Au moins un EI de grade 3-4 a été observé chez 75,5% des patients dans le groupe légalidomide et 43,0% des patients dans le groupe placebo ; les plus fréquents ont été de nature hématologique avec majoritairement (légalidomide versus placebo) : la neutropénie (53,9% versus 17,5%), la leucopénie (24,2% versus 5,0%) et la thrombocytopénie (14,4% versus 6,6%).

Au 01/03/2015, au total, 128/306 patients (41,7%) du groupe lénalidomide et 144/302 (46,9%) patients du groupe placebo étaient décédés. Pour 11 patients du groupe lénalidomide et 5 patients du groupe placebo, le décès a fait suite à un événement indésirable. Cinq EI conduisant au décès ont été reliés au lénalidomide, il s'agissait d'un carcinome de l'œsophage, d'une ischémie mésentérique, d'un sepsis à staphylocoque, d'un syndrome myélodysplasique et d'une leucémie myéloïde aigue. Un total de 14 (4,8%) patients du groupe lénalidomide et 11 (3,9%) patients du groupe placebo sont décédés des suites d'un second cancer primitif.

► Événements indésirables d'intérêt particulier (données combinées issues des deux études)

▪ Cancers secondaires primitifs

A la date de l'analyse de suivi du 01/02/2016, l'incidence de l'ensemble des cancers secondaires dans les deux études combinées a été de 18,3% (97/530) dans le groupe lénalidomide versus 11,3% (59/523) dans le groupe placebo, et celle des cancers secondaires invasifs a été de 13,8% dans le groupe lénalidomide versus 7,3% dans le groupe placebo. Le taux d'incidence de l'ensemble des cancers secondaires a été de 3,39 pour 100 patients-année dans le groupe lénalidomide et 2,09 pour 100 patients-année dans le groupe placebo.

Ces seconds cancers primitifs ont été :

- des tumeurs solides pour 7,7% des patients du groupe lénalidomide vs 5,7% dans le groupe placebo,
- des cancers hématologiques pour 7,5% des patients du groupe lénalidomide vs 3,3% des patients du groupe placebo (principalement des leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B, lymphomes hodgkiniens et leucémies aiguës myéloïdes),
- des cancers non invasifs (cancers de la peau hors mélanome) pour 4,2% des patients du groupe lénalidomide vs 3,3% des patients du groupe placebo.

En tenant compte du cross-over, un total de 979 patients inclus dans les deux études ont été exposés au lénalidomide et 74 patients n'y ont jamais été exposés après la greffe. Sur ces effectifs, la proportion de patients ayant eu un second cancer primitif a été de 10,9% (107/979) pour les patients exposés au lénalidomide et de 5,6% (3/54) pour les patients n'ayant jamais été exposé²⁶.

Le risque de seconds cancers primitifs est un risque important identifié dans le Plan de Gestion des Risques européen. Ce risque était déjà identifié dans les autres indications de REVLIMID.

▪ Événements thromboemboliques veineux

Dans l'étude CALGB100104, il a été rapporté, dans le groupe lénalidomide, 1 cas de thrombose veineuse ayant entraîné l'arrêt du traitement, et 1 cas d'embolie pulmonaire de grade 3 dans le groupe placebo après cross-over. Dans le groupe lénalidomide de l'étude IFM 2005-02, 5 cas d'embolie pulmonaire et 4 cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés, et dans le groupe placebo, 2 cas de thrombose de la veine cave sont survenus.

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

Tableau 12 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR REVLIMID 2018 (Version 35.1)

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

²⁶ EMA. Assessment report REVLIMID, 26 janvier 2017. Page 83/99.

A noter que, depuis le PSUR précédent (version 2017) dans lequel certains types de cancers secondaires étaient répertoriés dans les risques importants potentiels, tous les types de cancers secondaires au traitement ont été classifiés en risques importants identifiés.

Il est également à noter que plusieurs risques importants ont été retirés de cette liste depuis l'ancienne version du PGR sur demande du PRAC et suite à la révision des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (Good Pharmacovigilance Practices /03/ 2017).

6.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR soumis par le laboratoire couvre la période comprise entre le 27 décembre 2017 et le 26 décembre 2018. Au cours de cette période, trois nouveaux signaux de tolérance ont été évalués et clôturés. Ils concernaient :

- le rejet de transplantation d'organe solide. L'effet indésirable « Rejet d'une transplantation d'organe solide » a été ajouté à la section 4.8 du RCP (effets indésirables).
- la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et autres affections liées au virus JC. Le risque de LEMP a été ajouté à la section 4.4 du RCP (mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ;
- la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B. Des mesures ont été prises pour avertir les investigateurs participant aux essais dans l'indication « leucémie lymphoïde chronique ».

La fréquence des cas de cancer secondaire au traitement notifiés sur la période de ce dernier PSUR est comparable à celle du PSUR précédent. Sur la période concernée par ce PSUR, elle a été de 0,49% (999 cas / 204 014 patients estimés exposés quelle que soit l'indication).

Le tableau 13 ci-dessous présente la fréquence cumulée de cas de seconds cancers primitifs notifiés depuis la commercialisation de REVLIMID, rapportée au nombre total de patients exposés au lénalidomide. La fréquence cumulée totale (quelle que soit l'indication) est de 0,91% (6 749 cas / 738 317 patients estimés exposés quelle que soit l'indication).

Tableau 13. Fréquence cumulative des cas de seconds cancers primitifs notifiés - Période post-marketing – PSUR 2018

	Total	Taux	Indications				
			MM	SMD	LCM	Autres	Non spécifié
Nombre de cas	6749	0,91 %	5110	610	92	780	157
Cancers invasifs	4836	0,66 %	3634	500	52	539	111
- Hématologiques	1653	0,22 %	1085	224	24	263	57
▪ LAM	357	0,05 %	278	NA	3	67	9
▪ B-cell	309	0,04 %	203	40	5	57	4
▪ Autres	961	0,13 %	624	168	13	114	42
- Tumeurs solides	3221	0,44 %	2575	278	29	282	57
Cancer de la peau non mélanome	1621	0,22 %	1290	60	40	206	25
Non catégorisé	404	0,06 %	307	58	2	56	25

LAM : Leucémie aiguë myéloïde ; SMD : syndrome myélodysplasique ; MM : myélome multiple ; LCM : lymphome à cellules du manteau

6.3.4 Données issues du RCP

Les informations ci-dessous extraites du RCP concernent spécifiquement l'indication du présent avis :

« Résumé du profil de sécurité (rubrique 4.8 du RCP) »

Une approche conservatrice a été adoptée pour déterminer les effets indésirables survenus au cours de l'étude CALGB 100104. Les effets indésirables décrits dans le tableau 1 du RCP incluaient les événements rapportés après un traitement par MFD/AGCS, ainsi que les événements survenus au cours de la période de traitement d'entretien. Une deuxième analyse ayant identifié les événements survenus après le début du traitement d'entretien suggère que les fréquences décrites dans le

tableau 1 du RCP peuvent être plus élevées que celles observées pendant la période de traitement d'entretien. Dans l'étude IFM 2005-02, les effets indésirables ne concernaient que la période de traitement d'entretien. Les effets indésirables graves observés plus fréquemment ($\geq 5\%$) avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été :

- pneumonies (10,6 % ; terme combiné) dans l'étude IFM 2005-02 ;
- infection pulmonaire (9,4 % [9,4 % après le début du traitement d'entretien]) dans l'étude CALGB 100104.24

Dans l'étude IFM 2005-02, les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été : neutropénie (60,8 %), bronchite (47,4 %), diarrhée (38,9 %), rhinopharyngite (34,8 %), spasmes musculaires (33,4 %), leucopénie (31,7 %), asthénie (29,7 %), toux (27,3 %), thrombopénie (23,5 %), gastro-entérite (22,5 %) et pyrexie (20,5 %). Dans l'étude CALGB 100104, les effets indésirables observés plus fréquemment avec le lénalidomide en traitement d'entretien qu'avec le placebo ont été : neutropénie (79,0 % [71,9 % après le début du traitement d'entretien]), thrombopénie (72,3 % [61,6 %]), diarrhée (54,5 % [46,4 %]), éruption cutanée (31,7 % [25,0 %]), infection des voies respiratoires supérieures (26,8 % [26,8 %]), fatigue (22,8 % [17,9 %]), leucopénie (22,8 % [18,8 %]) et anémie (21,0 % [13,8 %]).

Neutropénie et thrombopénie (rubrique 4.8 du RCP)

Le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS est associé à une fréquence plus élevée de neutropénie de grade 4 par rapport au placebo en traitement d'entretien (32,1 % contre 26,7 % [16,1 % contre 1,8 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 16,4 % contre 0,7 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement). Des effets indésirables de type neutropénie apparus sous traitement entraînant l'arrêt du lénalidomide ont été rapportés chez 2,2 % des patients dans l'étude CALGB 100104 et 2,4 % des patients dans l'étude IFM 2005-02. Dans les deux études, des neutropénies fébriles de grade 4 ont été rapportées avec des fréquences similaires dans les bras lénalidomide en traitement d'entretien et placebo en traitement d'entretien (0,4 % contre 0,5 % [0,4 % contre 0,5 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 0,3 % contre 0 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement).

Le lénalidomide en traitement d'entretien après une AGCS est associé à une fréquence plus élevée de thrombopénie de grade 3 ou 4 par rapport au placebo en traitement d'entretien (37,5 % contre 30,3 % [17,9 % contre 4,1 % après le début du traitement d'entretien] dans l'étude CALGB 100104 et 13,0 % contre 2,9 % dans l'étude IFM 2005-02, respectivement).

Cancers secondaires au traitement (rubrique 4.4 du RCP)

Le risque accru de cancers secondaires associé au lénalidomide est également observé dans le cas du myélome multiple non préalablement traité après une greffe de cellules souches. Bien que ce risque ne soit pas encore totalement caractérisé, il doit être pris en compte lorsqu'un traitement par Revlimid est envisagé et utilisé dans ce contexte. »

6.3.5 Autres informations

Les données de tolérance issues de la littérature déposée par le laboratoire n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

La survenue de seconds cancers primitifs invasifs chez les patients du registre CONNECT-MM ayant été traités ou non par lénalidomide en traitement d'entretien a fait l'objet d'une publication mais celle-ci ne rapporte pas les incidences pour chaque groupe²⁷.

06.4 Résumé & discussion

L'évaluation du lénalidomide en traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches repose principalement sur les résultats de deux études de phase III randomisées, double aveugle, comparatives versus

²⁷ Rifkin RM, et al. Connect MM - the Multiple Myeloma Disease Registry: incidence of second primary malignancies in patients treated with lenalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2016 Sep;57(9):2228-31.

placebo dont l'objectif principal, pour ces deux études, était de démontrer la supériorité du lénalidomide en termes de survie sans progression. Les résultats de ces deux études de phase III avaient déjà été examinés par la Commission dans son projet d'avis du 10 janvier 2018¹.

► Efficacité incluant la qualité de vie

L'étude américaine CALGB 100104 a inclus 568 patients avant l'autogreffe puis les a randomisés (n=460/568) dans un second temps, après l'autogreffe. Un total de 34% des patients a reçu du lénalidomide en traitement d'induction de l'autogreffe (hors AMM). Aucun patient ne recevait de lénalidomide en traitement de consolidation.

Lors d'une analyse intermédiaire considérée comme l'analyse finale, après un suivi médian de 13,5 mois, la médiane de survie sans progression après autogreffe (SSP, critère de jugement principal) a été de 37,2 mois dans le groupe lénalidomide versus 22,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de +15 mois en faveur du lénalidomide (HR = 0,38 (IC95% [0,27 ; 0,54], p < 0,001).

Lors de l'analyse finale de la SSP les médianes de survie globale (SG, critère de jugement secondaire exploratoire n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha) n'étaient pas atteintes, aucune différence en termes de SG entre les deux groupes n'a pu être suggérée (HR = 0,52 ; IC95% [0,26 ; 1,01]). A titre descriptif, une analyse de suivi réalisée après un suivi médian de 6 ans et levée de l'aveugle, la médiane de SG a été de 79,0 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe lénalidomide (HR = 0,57 ; IC95% [0,42, 0,76]). Bien que les résultats des analyses de suivi aient suggéré une amélioration de la survie globale des patients du groupe lénalidomide, le caractère non robuste de ces données ne permet pas de les retenir.

L'étude européenne IFM 2005-02 a inclus et randomisé 614 patients, dans les 6 mois après qu'ils aient reçu une autogreffe. Aucun patient n'a reçu de lénalidomide en traitement d'induction de l'autogreffe. Un total de 20% (64/307) des patients a reçu 2 autogreffes. Après la randomisation et avant l'initiation du traitement d'entretien par lénalidomide ou placebo, tous les patients ont reçu un traitement de consolidation par lénalidomide (hors AMM) à une posologie de 25 mg/j en 2 cycles de 28 jours.

Lors de l'analyse finale, après un suivi médian de 22,4 mois, la médiane de survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) a été de 41,2 mois dans le groupe lénalidomide et de 23 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de +18,2 mois en faveur du lénalidomide (HR= 0,50 [0,39 ; 0,64] p<0,001, inférieur au seuil de 0,024 pré-spécifié au protocole).

Le traitement par lénalidomide a été arrêté prématurément environ 4 ans après le début de l'étude (durée médiane d'exposition au lénalidomide d'environ 2 ans) sur recommandation du comité de suivi, suite au signal de l'incidence plus élevée de cancers secondaires dans le groupe lénalidomide par rapport au groupe placebo.

Les données de survie globale disponibles (SG, critère de jugement secondaire exploratoire) sont issues d'une analyse de suivi réalisée après un suivi médian de 7,2 ans, alors que le traitement était arrêté depuis 4 ans. Cette analyse suggère l'absence de différence sur la survie globale, avec une médiane de 90,9 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe lénalidomide (HR = 0,91 ; IC95% [0,72 ; 1,15]).

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée au cours de ces deux études de phase III. La commission souligne que l'absence de donnée robuste de qualité de vie est regrettable dans le cadre de l'évaluation d'un traitement d'entretien où l'alternative est l'abstention thérapeutique.

Les données complémentaires sont les résultats de la méta-analyse de McCarthy, de l'étude MYELOMA XI, ainsi que les données observationnelles issues d'un registre américain de patients ayant un myélome multiple non préalablement traité (CONNECT-MM).

La méta-analyse de McCarthy a inclus trois études : l'étude CALGB100104, l'étude IFM2005-02 (études présentées et évaluées dans le présent avis), ainsi que l'étude GIMEMA. Cependant, le protocole de l'étude GIMEMA ne prévoyait pas de comparaison de l'efficacité du lénalidomide versus l'absence de traitement d'entretien dans le sous-groupe des patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches. Compte tenu de l'hétérogénéité des études incluses dans cette méta-analyse et du fait qu'il n'y a pas eu de démonstration sur la survie globale dans les études CALGB100104 et IFM2005-02, cette méta-analyse, bien que suggérant une amélioration de la survie globale dans le

groupe légalidomide en traitement d'entretien, ne permet pas de renforcer une démonstration et n'a donc pas de rôle confirmatoire, mais seulement exploratoire.

L'étude MYELOMA XI suggère un bénéfice en termes de survie globale dans le sous-groupe des patients éligibles à l'autogreffe, cependant, aucune conclusion robuste ne peut être retenue dans ce sous-groupe compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse et du fait que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal (absence de démonstration d'un gain en survie globale dans la population ITT, incluant à la fois des patients éligibles et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches). Au total, ces études n'ont pas permis de démontrer de manière robuste un bénéfice du légalidomide en traitement d'entretien en termes de survie globale ou de qualité de vie des patients. Aucune donnée, ancienne ou nouvelle à ce jour disponible ne permet de lever les incertitudes concernant la place de REVLIMID dans la stratégie thérapeutique.

► Tolérance

L'incidence d'arrêt de traitement pour événement indésirable a été de l'ordre de 30% dans les groupes légalidomide des deux études principales versus 3% (étude CALGB 100104) et 15% (étude IFM 2005-02) dans les groupes placebo. L'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 80% dans le groupe légalidomide de l'étude CALGB 100104 versus 55% dans le groupe placebo (76% versus 43% dans l'étude IFM 2005-02). Les principales toxicités relevées dans le groupe légalidomide étaient le risque infectieux et hématologique. Il a été observé une incidence plus élevée de seconds cancers primitifs sous légalidomide [18,3% (97/530) dans le groupe légalidomide versus 11,3% (59/523) dans le groupe placebo selon les données combinées des deux études] ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement pour l'étude IFM 2005-02. Les infections graves dues à une neutropénie et les cancers secondaires au traitement constituent des risques importants identifiés au PGR.

► Discussion

L'évaluation du légalidomide en traitement d'entretien post-greffe du myélome multiple repose principalement sur deux études dont les séquences de traitement sont différentes, avec :

- dans l'étude IFM 2005-02, l'ajout d'un traitement de consolidation par légalidomide post autogreffe à une posologie de 25 mg par jour pendant 2 cycles (hors AMM, non retenu par le CHMP en raison d'une pratique non standardisée à ce jour)²⁸ alors que l'étude CALGB100104 n'a pas comporté de traitement de consolidation par légalidomide ;
- le traitement d'induction qui diffère selon les études (laissé à la discrétion des investigateurs) et comportant des schémas non validés par l'AMM, notamment le légalidomide hors AMM utilisé en traitement d'induction dans l'étude CALGB 100104 chez un tiers des patients.

Il convient de noter que dans l'étude CALGB 100104, un test unilatéral avec un seuil de significativité de 5% a été utilisé pour l'analyse du critère de jugement principal, ce qui est moins conservateur qu'un test bilatéral au même seuil de significativité.

Au total, compte tenu de :

- la supériorité du légalidomide démontrée par rapport au placebo dans deux études cliniques en termes de survie sans progression (gains absolus de 15 mois et 18,2 mois selon l'étude considérée),
- l'absence de démonstration robuste d'un bénéfice sur la survie globale,
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patients inclus dans les études,
- l'utilisation de schémas d'induction non validés, ce qui soulève des incertitudes quant à la transposabilité des résultats à la pratique française,
- du profil de tolérance du légalidomide marqué notamment par un sur-risque de cancers secondaires au traitement,

l'impact sur la morbi-mortalité de REVLIMID (légalidomide) en traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches n'est à ce jour pas démontré. L'absence de donnée robuste de qualité de vie ne permet pas d'écarter un impact potentiellement négatif de REVLIMID (légalidomide) sur la qualité de vie des

²⁸ EMA. Assessment report REVLIMID, 26 janvier 2017. Page 96/99.

patients en traitement d'entretien, compte tenu notamment de son profil de tolérance et en particulier vis-à-vis de l'abstention thérapeutique.

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

06.5 Programme d'études

Dans le cadre de cette extension d'indication au traitement d'entretien du myélome multiple, aucune étude n'a été demandée par l'EMA et aucune nouvelle étude n'est prévue par le laboratoire.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome, élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG)³, distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)⁴ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches.

Chez les patients éligibles, ayant reçu une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches, un traitement de consolidation post-autogreffe pourra être envisagé dans le but d'améliorer la qualité et l'ampleur de la réponse.

Le traitement d'entretien post-autogreffe ayant pour but de retarder la première rechute fait partie des options thérapeutiques qui pourra être proposée dans la stratégie de traitement de 1^{ère} ligne du myélome multiple. Les dernières recommandations NCCN citent le légalidomide comme traitement d'entretien post autogreffe en indiquant que le risque de survenue de cancers secondaires doit être mis en perspective et discuté avec le patient⁵. Bien que le RCP de REVLIMID indique une durée de traitement jusqu'à progression de la maladie (cf. rubrique 02.2 Posologie) l'IFM, dans ses dernières recommandations⁸, préconise un traitement d'entretien par légalidomide pendant une durée de 2 ans afin de limiter la toxicité du produit, notamment en termes de risque de seconds cancers primitifs. A noter que selon une publication d'un essai de phase III dans traitement d'induction du myélome multiple non préalablement traité, la durée de traitement d'entretien prévue par légalidomide après auto-greffe était de 1 an²⁹. L'IFM préconise également un schéma d'administration de 10 mg par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours (contrairement au schéma posologique de l'AMM qui est en traitement continu) afin de diminuer la toxicité hématologique du produit et de permettre une récupération médullaire.

Place de REVLIMID (légalidomide) dans la stratégie thérapeutique :

REVLIMID (légalidomide) est un traitement d'entretien après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Sa supériorité a été établie versus placebo en termes de survie sans progression, sans démonstration robuste d'un gain en survie globale.

La Commission souligne les nombreuses incertitudes qui persistent quant à la stratégie thérapeutique à privilégier entre un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide) et une abstention thérapeutique. Ces incertitudes sont notamment liées à :

- **l'absence de donnée permettant d'exclure un impact potentiellement négatif sur le succès du traitement ultérieur de la rechute chez un patient qui aurait progressé au cours d'un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide),**
- **l'existence d'un sur-risque de cancers secondaires, en particulier des leucémies aiguës myéloïdes et hémopathies lymphoïdes B,**
- **l'absence de donnée permettant de définir la durée optimale de traitement dans la mesure où REVLIMID (légalidomide) a été arrêté prématurément après 26 mois de**

²⁹ M. Attal et al ; Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma ; N Engl J Med 2017; 376:1311-1320

traitement (en médiane) dans l'étude IFM 2005-02, et non jusqu'à progression de la maladie (durée de traitement recommandée selon l'AMM),

- l'absence de donnée permettant d'identifier une sous-population de patients qui bénéficieraient le plus du traitement au regard du délai avant la rechute.

La Commission recommande, par principe de précaution, que REVLIMID (lénalidomide) soit administré pour une durée maximale de deux ans et non jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de donnée permettant d'étayer la durée optimale de ce traitement.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

► Le myélome multiple est une affection grave qui engage le pronostic vital.
► REVLIMID (lénalidomide) peut s'intégrer dans le traitement du myélome multiple à visée curative.
► Le rapport efficacité/effets indésirables de REVLIMID (lénalidomide) en traitement d'entretien en monothérapie du myélome multiple non préalablement traité chez les patients ayant reçu une autogreffe de cellules souches est modeste en raison :

- de la démonstration d'un gain en survie sans progression (gain absolu de 15 mois ou 18 mois selon l'étude considérée) sans démonstration robuste d'un gain en survie globale dans un contexte où un impact potentiellement négatif sur le succès du traitement ultérieur de la rechute ne peut être exclu chez un patient qui aurait progressé au cours d'un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide),
- des événements indésirables hématologiques et infectieux potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide),
- du sur-risque de cancers secondaires associé à l'utilisation de REVLIMID (lénalidomide),
- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie sous traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) en comparaison à l'abstention thérapeutique dans les deux études cliniques.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM ou étant recommandée dans le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches. L'abstention thérapeutique constitue une alternative non médicamenteuse.

► REVLIMID (lénalidomide) est un traitement d'entretien après l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple, maladie évolutive qui engage le pronostic vital,
- du nombre de cas incidents de myélome multiple qui a été estimé à environ 5 442 patients en France en 2018,
- du besoin médical partiellement couvert dans le myélome multiple compte tenu du risque de rechute après une première ligne de traitement incluant une chimiothérapie intensive et une autogreffe de cellules souches pour les patients éligibles,
- de l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée permettant de démontrer le maintien de la qualité de vie des patients traités par REVLIMID (lénalidomide) en comparaison à l'abstention thérapeutique, au regard des événements indésirables potentiellement

- graves pouvant survenir et de la surveillance biologique régulière nécessaire lors d'un traitement par REVLIMID (légalidomide),
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- REVLIMID (légalidomide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVLIMID (légalidomide) est faible dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches. » et aux posologies de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de REVLIMID (légalidomide) par rapport au placebo dans deux études cliniques en termes de survie sans progression (gain absolu de 15 mois ou 18 mois selon l'étude considérée), sans démonstration robuste d'un bénéfice sur la survie globale,
- les événements indésirables hématologiques et infectieux potentiellement graves pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par REVLIMID (légalidomide),
- le sur-risque de survenue de cancers secondaires,
- l'absence de donnée permettant de démontrer le maintien de la qualité de vie des patients traités par REVLIMID (légalidomide) en comparaison à l'abstention thérapeutique, au regard de ces événements indésirables potentiellement graves et de la surveillance biologique régulière nécessaire lors d'un traitement par REVLIMID (légalidomide), alors que l'abstention thérapeutique accorde au patient une période sans traitement actif au cours de sa maladie,

la Commission considère que REVLIMID (légalidomide), en traitement d'entretien après autogreffe, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'abstention thérapeutique, chez les patients adultes ayant un myélome multiple non préalablement traité et ayant reçu une autogreffe de cellules souches.

08.3 Population cible

La population cible de REVLIMID est constituée des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité, ayant reçu une autogreffe de cellules souches et étant stabilisé ou ayant répondu à un traitement d'induction.

Selon un rapport du réseau français des registres du cancer Francim réalisé en partenariat avec l'INCa, l'incidence annuelle du myélome multiple était de 5 442 patients en 2018³⁰.

Le taux de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15%³¹ et 20%³². Par conséquent entre 4 354 et 4 626 patients incidents sont symptomatiques et nécessitent un traitement de première ligne.

³⁰ Defossez G, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France, 2019. Disponible à partir de : www.santepubliquefrance.fr et <https://www.ecancer.fr>

³¹ Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology 2005;340-5.

³² He Y, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1.

Le pourcentage de patients non éligibles à la greffe en première ligne est de 60 à 68%³³. Par conséquent, 32% à 40% des patients sont éligibles à une autogreffe, soit entre 1 393 et 1 850 patients incidents. Le pourcentage de ces patients ayant effectivement reçu une autogreffe et ayant été stabilisés ou ayant répondu au traitement d'induction n'est pas connu.

La population cible de REVLIMID dans le traitement d'entretien des patients adultes ayant un myélome multiple non préalablement traité ayant reçu une autogreffe de cellules souches est comprise, au maximum, entre 1 393 et 1 850 patients.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 5 février 2020 Date d'adoption : 19 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020
Parties prenantes / Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<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) <u>REVLIMID 7,5 mg, gélule</u> Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 300 177 2 2) <u>REVLIMID 10 mg, gélule</u> Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 381 023 1 4) <u>REVLIMID 15 mg, gélule</u> Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 381 024 8 2)
Demandeur	CELGENE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	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. 13 juin 2013 : extension d'indication dans les syndromes myélodysplasiques de risque faible à délétion 5q. 19 février 2015 : extension d'indication dans le myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe. 08 juillet 2016 : extension d'indication dans le lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. 24 février 2017 : extension d'indication faisant l'objet du présent avis. Médicament faisant l'objet d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Code ATC	L04AX04

³³ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID du 25 janvier 2017.

Tableau 14 : Principales différences entre les règles de censure EMA et FDA (études CALGB100104 et IFM2005-02)

	Date de SSP ou Censure	Règles de censure de l'EMA	Règle de censure de la FDA
Pas d'évaluation initiale et en vie après 2 évaluations programmées	Randomisation	Censuré	Censuré
Décès avant la 1ère et la 2ème évaluation programmée	Date du décès	Evènement	Evènement
Décès entre 2 évaluations programmées	Date du décès	Evènement	Evènement
Absence de progression	Date de la dernière évaluation permettant de mettre en évidence l'absence de progression	Censuré	Censuré
Nouveau traitement pour le myélome / hors protocole initié avant progression	Date de la dernière évaluation permettant de mettre en évidence l'absence de progression avant l'initiation du nouveau traitement	Evènement à la date de progression ou de décès	Censuré
Décès ou progression immédiatement après une longue période de perte de vue (2 évaluations manquées ou plus, définies par au moins 252 jours)	Date de la dernière évaluation permettant de mettre en évidence l'absence de progression	Evènement à la date de progression ou de décès	Censuré

Tableau 15 : Critères standards de réponse selon l'IMWG20 (étude CALGB100104)

Critères standards de réponse selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	- Réponse complète comme décrite ci-dessous - associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal - et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie
Réponse complète (RC)	- Immunofixation du sérum et des urines négatives - et disparition de tout plasmocytome des tissus mous - et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Très bonne réponse partielle (TBRP)	- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse - ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP)	- Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique - et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h - Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. - Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP ou RP
Maladie en progression	Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants : - immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) - immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h)

	- pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être ≥ 10%) Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 11,5 mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause
--	--

Tableau 16 : Définition de la réponse minimale selon l'EBMT (étude CALGB100104)

Critères de réponse selon l'EBMT	Définition
Réponse minimale	- Réduction de 25 à 49% du taux sérique de protéine M et/ou réduction de 50 à 89% du taux urinaire de protéine sur 24 heures, qui excède 200 mg/24h, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Pour les patients avec un myélome non sécrétant seulement, réduction de 25 à 49% des cellules plasmatiques sur une ponction de moelle osseuse et sur biopsie à l'aide d'une aiguille tréphine, en cas de réalisation d'une biopsie, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Réduction de 25 à 49% de la taille des plasmocytomes des tissus mous (par radiographie ou évaluation clinique).

Figure 2 : étude IFM 2005-02, Survie sans progression, analyse en sous-groupes (analyse du 01/03/2015 - Population ITT)

