

*Revlimid® fait l'objet d'une Surveillance Supplémentaire
et d'un Plan de Gestion des Risques*

Historique des indications AMM, avis HAS, inscription sur les listes

06/2007 : AMM européenne dans le « **Myélome multiple (MM)** en association à la dexaméthasone, chez les patients adultes ayant déjà reçu **au moins un traitement antérieur** ».

- ▶ **10/2007** : Avis HAS/CT : SMR important, ASMR III.
- ▶ **06/2012** : Réévaluation HAS/CT: **SMR important, ASMR III.**

02/2008 : **Agrément aux collectivités** et inscription sur la liste en sus.

03/2013 : **RADIATION** de la liste des médicaments facturables en sus.

06/2013 : Extension d'AMM dans l'« **anémie avec dépendance transfusionnelle** due à un **syndrome myélodysplasique (SMD)** 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 ».

02/2017 : Ajout de la mention « **monothérapie** » pour cette AMM

- ▶ **11/2014** : Avis HAS/CT: **SMR important, ASMR III.**

02/2015 : Extension d'AMM dans le « **MM non préalablement traité** chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ».

02/2017 : Ajout de la mention **en association** pour cette indication

- ▶ **01/2016** : Avis HAS-CT / **SMR important, ASMR IV** par rapport à une chimiothérapie à base de thalidomide. A l'issue de l'évaluation, le laboratoire a souhaité retirer sa demande d'inscription.
- ▶ **01/2017** : Avis HAS-CT:
 - **SMR important, ASMR III** en association à la dexaméthasone ;
 - **SMR insuffisant**, en association au melphalan et à la prednisone suivie d'une monothérapie d'entretien
- ▶ **10/2017** : JO d'agrément aux collectivités pour cette indication **uniquement en association à la dexaméthasone.**

07/2016 : Extension d'AMM dans le **lymphome à cellules du manteau (LCM)** en rechute ou réfractaire chez l'adulte

02/2017 : Ajout de la mention « monothérapie » pour cette AMM

- ▶ **03/2017** : Avis HAS-CT
 - **SMR important, ASMR V** par rapport aux mono-chimiothérapies (cytarabine, gemcitabine, fludarabine, rituximab et chlorambucil)
 - Option thérapeutique **en monothérapie** dans la prise en charge des patients ayant un LCM en rechute ou réfractaire et qui sont **inéligibles à la greffe.**
 - **Si charge tumorale élevée**, la CT recommande l'utilisation de revlimid, **uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique** disponible et dans le cadre d'un suivi étroit.
- ▶ **10/2017** : JO d'agrément aux collectivités pour cette indication.

02/2017 : Extension d'AMM dans le traitement d'**entretien** en monothérapie du **MM en L1** chez l'adulte ayant reçu une autogreffe de CSH.

► **12/2017** : Avis HAS-CT (non publié à ce jour) / SMR modéré, ASMR V. **Retrait de la demande d'inscription** par le laboratoire suite à cet avis.

07/2018 : Avis CHMP positif pour un nouveau **générique « Lénalidomide Accord »** (AMM uniquement dans le myélome multiple).

Autres historiques scientifique et réglementaire

11/2011 : ANSM/Lettre aux professionnels de santé: risque de **cancers secondaires** → respect AMM.

01/2014 : MAJ EPAR/ Risque de **rhabdomyolyse**, notamment si association avec statines.

04/2014 : MAJ EPAR/ Cas d'hyper- ou d'hypo-thyroïdie et de perforations gastro-intestinales.

06/2015 : EMA et ANSM – MAJ EPAR / surveillance supplémentaire

08/2015 : HAS- guide ALD dans les « insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques - syndromes myélodysplasiques ».

11/2016 : ANSM - lettre aux professionnels de santé / Risque de réactivation virale (notamment VZV, VHB) : **nécessité de connaître le statut VHB** du patient avant l'initiation du traitement.

01/2017 : HAS/PNDS Lupus systémique / Utilisation hors-AMM du REVLIMID mentionnée dans les thérapeutiques d'exception en tant qu'alternative thérapeutique pour les lupus cutanés résistants aux traitements de 1^{ère} et 2^{ème} ligne ou en cas d'intolérance au thalidomide en association à l'aspirine à doses anti-agrégantes.

02/2017 : EMA/MAJ EPAR: mention du risque de **réactivations virales** (zona, varicelle, VHB), potentiellement fatales. Précision sur la CAT (traitement antiviral, surveillance et repérage des patients à risque)

03/2017 : Baisse du prix de cession (JO 08/03/2017)

07/2017 : HAS- actualisation guide ALD dans les « insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques - syndrome myélodysplasiques ».

09/2017 : Risque de réaction cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (**syndrome DRESS**).

10/2017 : Inscription sur la liste **rétrocession** de **2 nouveaux dosages : 7,5 mg et 20 mg**.

11/2017 : Publication du **prix de cession** des 2 nouveaux dosages / 7,5mg : 154,86 € ; 20 mg : 175,57€ TTC.

03/2018 : **Baisse du prix de cession** / 2,5mg : 143,63 € → 129,27 € ; 5 mg : 151,19 € → 136,07 ; 7,5mg : 154,86 € → 139,37 € ; 10 mg : 158,52 € → 142,67 ; 15 mg : 167,21 € → 150,49 ; 20 mg : 175,57 € → 158,01 € ; 25 mg : 183,93 € TTC → 165,54.

05/2018 : MAJ EPAR / Mise à jour des effets indésirables : Risque de cellulite (grade 3-4 : fréquent), d'hypercalcémie (fréquent), douleur et gêne musculosquelettique et du tissu conjonctif (très fréquent) et de rejet d'une transplantation d'organe solide (fréquence indéterminée).

08/2018 : EMA/MAJ EPAR /

- Durée de prescription limitée à **4 semaines pour femmes en âge de procréer** et **12 semaines pour les autres patients**.

- Allègement des mesures de réduction du risque, avec suppression de la nécessité d'intégrer les éléments suivants :
 - o Concernant le guide d'information pour les professionnels de santé : « description et prise en charge : d'une neutropénie et d'une thrombopénie précisant les fréquences observées au cours des essais cliniques ; des réactions cutanées ; de l'hypersensibilité et de l'angioedème ; du risque thrombo-embolique précisant les fréquences observées au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation ; des affections hépatiques / utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale / explication du risque de neuropathie en cas d'administration prolongée »
 - o Concernant le guide patient : « risque de survenue de neutropénies et de thrombopénies nécessitant la pratique d'exams sanguins réguliers ; risque de thrombo-embolies veineuses et artérielles »

10/2018 : HAS - actualisation guide ALD dans les « insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques - syndromes myélodysplasiques ».

01/2019 : MAJ EPAR / Risque de **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP, généralement rapporté chez les patients prenant simultanément de la dexaméthasone ou après un traitement antérieur avec d'autres chimiothérapies immunosuppressives) : **Suspension du traitement** si suspicion de LEMP. **Arrêt définitif** si diagnostic confirmé.