



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 MARS 2022

ixazomib

NINLARO 2,3 mg, gélule

NINLARO 3 mg, gélule

NINLARO 4 mg, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients symptomatiques, le 1er traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1er traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan.

En cas de rechute ou de progression après un 1er traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique plus précocement, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMID. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMID, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1er traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Récemment, ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4^{ème} ligne ou plus, et que compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robuste, sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée.

Place du médicament

NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone reste une option de traitement chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Compte tenu de l'absence de données comparatives, il n'est pas possible de positionner l'association ixazomib + lénalidomie + dexaméthasone par rapport aux alternatives pouvant être utilisées après au moins un traitement antérieur. Le choix doit se faire en fonction des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament, du profil et du choix des patients.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données précédemment examinées, issues d'une étude randomisée, en double aveugle, n'ayant permis qu'une démonstration peu robuste d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, car observée lors de l'évaluation par le comité de relecture indépendant, mais non retrouvée lors de l'évaluation par les investigateurs, - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (analyse finale), - des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal, <p>la Commission considère que NINLARO (ixazomib), en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.</p>
ISP	NINLARO (ixazomib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone reste une option de traitement chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives, il n'est pas possible de positionner l'association ixazomib + lénalidomide + dexaméthasone par rapport aux alternatives pouvant être utilisées après au moins un traitement antérieur. Le choix doit se faire en fonction des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament, du profil et du choix des patients.</p>
Population cible	2 700 à 2 900 patients

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande de la Commission, de la spécialité NINLARO (ixazomib). NINLARO (ixazomib) a obtenu une AMM conditionnelle le 21/11/2016, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Dans son avis d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités du 05/07/2017¹, la Commission lui a octroyé un SMR important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone. Cet avis reposait principalement sur les données d'une étude de phase III (TOURMALINE-MM1). La Commission avait également souhaité être destinataire des données de suivi de tolérance à moyen et long terme, issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion de risque, dans un délai de 2 ans.

Le 22/11/2017², la Commission a donné un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Lors de sa réévaluation du 09/09/2020³, la Commission a maintenu ses précédentes conclusions, considérant notamment l'absence de mise en évidence de nouveau signal avec les nouvelles données de tolérance à moyen et long terme. La Commission avait cependant souhaité être destinataire des données finales de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1.

A noter que l'AMM conditionnelle a été renouvelée par la Commission Européenne le 12/11/2021.

Suite au dépôt, par le laboratoire, des données demandées lors de la réévaluation du 09/09/2020, la Commission procède à une nouvelle réévaluation de NINLARO (ixazomib).

02 INDICATIONS

« NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur »

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent 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).

¹ NINLARO – Avis CT du 05/07/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf (consulté le 02/12/2021)

² NINLARO – Avis CT du 22/11/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16587_NINLARO_QD_INS_Avis1_CT16587.pdf (consulté le 02/12/2021)

³ NINLARO- Avis CT du 09/09/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18381_NINLARO_PIC_REEV_AvisDef_CT18381.pdf (consulté le 02/12/2021)

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁴.

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques (smoldering multiple myeloma, SMM) pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités⁵.

Chez les patients symptomatiques, le 1^{er} traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1^{er} traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan⁶.

En cas de rechute ou de progression après un 1^{er} traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone⁷.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique plus précocement, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1^{er} traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association

⁴ INCa – Myélome multiple et plasmocytome. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 10/12/2021)

⁵ Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

⁶ DARZALEX – Avis de la CT du 22/04/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18404_DARZALEX_1eL_non_eligibles_PIC_REEV_AvisDef_CT18404.pdf (consulté le 10/12/2021)

⁷ Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP⁸.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire⁹.

Récemment, ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4^{ème} ligne ou plus, et que sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes¹⁰.

Malgré ces options thérapeutiques, le myélome reste considéré comme une maladie incurable. Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur, le besoin est partiellement couvert. Il subsiste néanmoins un besoin médical à disposer médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NINLARO (ixazomib), en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

⁸ SARCLISA – Avis de la CT du 18/11/2020. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf (consulté le 10/12/2021)

⁹ BLENREP – Avis de la CT du 16/12/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf (consulté le 10/12/2021)

¹⁰ ABECMA – Avis de la CT du 15/12/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf (consulté le 28/01/2022)

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui / Non / en cours
Après au moins un traitement antérieur						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i> et génériques (<i>EG, Ohre, Reddy, Zentiva</i>)	Oui	en monothérapie ou en association à la doxorubicine ou à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Rééval.)	Monothérapie ou en association à la dexaméthasone : <u>important</u> En association à la doxorubicine : <u>insuffisant</u>	En monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique	Oui
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i>	Non	en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	02/06/2012 (Rééval.)	Important	ASMR modérée (niveau III) dans le cadre de la prise en charge	Oui
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen</i>	Oui	en association au daratumumab et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/05/2021 (Inscription)	Important	En association à DARZALEX et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie.	Oui
		En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients	21/02/2018 (Rééval.)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone	

		adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.				
		en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone	
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.	19/02/2020 (Inscription)	Important	En association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone	Oui
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour les patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Inscription)	Important	En association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules	Oui
Après au moins deux traitements antérieurs						
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	19/02/2020 (Rééval.)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge	Oui
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis</i>	Non	en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le	13/04/2016 (Inscription)	Modéré	En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes	Non

		traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.			atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur	
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	22/11/2017 (Inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique	Oui
SARCLISA (isatuximab) <i>Sanofi</i>	Non	en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	18/11/2020 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone	En cours
Après au moins trois traitements antérieurs						
ABECMA (idecabtagene vicleucel) <i>Celgene</i>	Non	traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et	15/12/2021 (Inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui (accès précoce post-AMM)

		un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement				
Après au moins quatre traitements antérieurs						
BLENREP (belantamab mafodotin) <i>Glaxosmithkline</i>	Non	traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement	16/12/2020 (Inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge	Oui**

*classe pharmaco-thérapeutique, ** suite à la non-inscription de BLENREP (belantamab mafodotin) sur la liste en sus, le laboratoire a décidé d'arrêter la mise à disposition du médicament aux nouveaux patients à compter du 1er octobre 2021, et d'assurer la continuité de traitement pour les patients déjà traités

EMPLICITI (élotuzumab), anticorps monoclonal anti-SLAMF7, dispose d'une AMM européenne depuis le 11/05/2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur, et a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. Il n'a cependant pas encore été évalué par la CT à la date du présent avis, dans ces deux indications. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

NEXPOVIO (sélinexor) a obtenu une AMM conditionnelle le 26/03/2021, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement. Cette spécialité n'a toutefois pas encore été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de NINLARO (ixazomib), en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que EMLICITI (élotuzumab), NEXPOVIO (sélinexor) et l'autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité NINLARO (ixazomib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Patients ayant reçu deux ou trois lignes de traitements antérieurs
Allemagne	Oui	Périmètre de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Périmètre de l'AMM
Belgique	Oui	Périmètre de l'AMM
Espagne	Non	NA
Italie	Oui	Patients ayant reçu un traitement antérieur et présentant des caractéristiques à haut risque cytogénétique ou au moins deux traitements antérieurs

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	05/07/2017 (Inscription collectivités)
Indication	NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité NINLARO, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est une option thérapeutique dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.
ASMR (libellé)	Compte-tenu :

	<ul style="list-style-type: none"> - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture et d'une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), <p>la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>
Etudes demandées	La Commission demande à ce que les données de suivi de la tolérance à moyen et long terme issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion des risques lui soient transmises dans un délai de deux ans.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/11/2017 (Inscription Sécurité Sociale)
Indication	NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Au même titre que pour l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.

Date de l'avis (motif de la demande)	09/09/2020 (Réévaluation)
Indication	NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone reste une option thérapeutique dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Parmi les traitements pouvant être utilisés à partir de la deuxième ligne de traitement, KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est le seul schéma à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois par rapport au protocole Rd administré seul). En l'absence de données comparatives entre les traitements pouvant être utilisés à partir de la deuxième ligne de traitement, le choix doit se faire en fonction des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles avec chaque médicament et du profil clinique des patients.
ASMR (libellé)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des précédentes données n'ayant permis qu'une démonstration peu robuste d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture et d'une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal, - des nouvelles données d'efficacité sur la survie globale, immatures, ne permettant pas de tirer de conclusions sur ce critère, <p>la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR</p>

	V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.
Etudes demandées	La Commission réévaluera NINLARO sur la base des données finales de survie globale dès que celles-ci seront disponibles.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité NINLARO (ixazomib) avait principalement reposé sur les résultats d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire et ayant reçu au moins un traitement antérieur (TOURMALINE-MM1).

La réévaluation du 09/09/2020, avait principalement reposé sur les résultats de la troisième analyse intermédiaire de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1 et de la mise à jour des données de tolérance.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la présente réévaluation sont :

- l'analyse finale de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1, demandée par la Commission dans sa réévaluation du 09/09/2020,
- la mise à jour des données de tolérance (PGR, PSUR et RCP),
- des données d'utilisation en France (étude REMIX) et en République Tchèque,
- des données de prescription.

Concernant les données de prescriptions, elles sont issues d'un questionnaire déclaratif réalisé auprès d'hématologues ayant au moins un patient atteint de myélome multiple dans leur file active et au moins un nouveau patient atteint de myélome multiple par an. **Le questionnaire ne contenait pas d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement par NINLARO (ixazomib).** Par ailleurs, aucun élément n'a été fourni permettant d'évaluer la représentativité (ou non) des hématologues répondants. En conséquence, cette étude ne sera pas détaillée.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude TOURMALINE-MM1

8.1.1.1 Rappel des principaux résultats d'efficacité (avis du 05 juillet 2017 et du 09 septembre 2020)

Avis du 05 juillet 2017

« Un total de 722 patients atteints de myélome multiple et ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement a été randomisé dans l'étude TOURMALINE-MM1 et traité jusqu'à progression de la maladie : 360 ont reçu le protocole ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone (ixazomib/LenDex) et 362 ont reçu le protocole placebo/lénalidomide/dexaméthasone (placebo/LenDex).

Environ 92 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1. Près de 60 % des patients étaient en deuxième ligne de traitement. La majorité des patients (88 %) étaient en stade I-II de la classification ISS et 57% des patients avaient reçu une greffe de cellules souches.

Lors de l'analyse finale de la survie sans progression (SSP) par le comité indépendant de relecture (suivi médian de 14,8 mois dans le groupe ixazomib/LenDex et de 14,6 mois dans le groupe placebo/LenDex), la médiane de survie sans progression a été de 20,6 mois dans le groupe ixazomib/LenDex et de 14,7 mois dans le groupe placebo/LenDex soit une différence absolue de 5,9 mois en faveur du groupe ixazomib/LenDex (HR = 0,742 ; IC95 % [0,587 ; 0,939] ; p=0,012).

Toutefois, l'évaluation de ce critère par les investigateurs n'a pas montré de différence entre les deux groupes : HR = 0,827 [0,653 ; 1,047].

La FDA a souhaité avoir également une analyse des données de la survie sans progression à la date de la seconde analyse intermédiaire portant théoriquement sur la seule survie globale (donc non prévue au protocole initialement pour la survie sans progression) et le résultat correspondant n'a pas été « significatif » (HR = 0,818 ; IC95 % [0,666 ; 1,004]).

Cette analyse supplémentaire doit être considérée comme une analyse de sensibilité.

Son résultat non significatif plaide cependant pour le caractère peu robuste du résultat de la première analyse intermédiaire que l'on suspectait déjà : HR=0.742 (IC95% [0,59 ; 0,94], p=0,012). Cette valeur de 0,012 est à mettre en perspective avec le seuil de significativité pour la première analyse intermédiaire de 0,0163. Ainsi un suivi un peu plus long, la présence de quelques censures supplémentaires peuvent parfaitement expliquer de tels résultats. On ne peut exclure également une diminution de l'effet du traitement au cours du temps.

Au total, de façon formelle, le résultat sur la survie sans progression doit être considéré comme « significatif » mais à la limite de la significativité/non robuste, ce d'autant plus que l'étude TOURMALINE-MM1 est le seul essai pivot actuellement disponible.

Concernant la survie globale (critère secondaire de jugement), seulement 22 % et 35 % des événements pré-spécifiés requis pour l'analyse finale de la survie globale ont été reportés respectivement pour la première et la seconde analyse intermédiaire (respectivement 30 octobre 2014 et 12 juillet 2015) ; les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des deux groupes. Les résultats de la troisième analyse intermédiaire prévue (322/486 événements) ainsi que de l'analyse finale de la survie globale ne sont pas disponibles à la date de cet avis. Au regard des données de survie sans progression, il apparaît nécessaire dans ce contexte d'attendre les résultats concernant la survie globale. »

Avis du 09 septembre 2020

« La troisième analyse intermédiaire a concerné uniquement la survie globale. A la date de la troisième analyse intermédiaire prévue au protocole (date du gel de base 25 octobre 2017), après un suivi médian d'environ 50 mois, un total de 333 décès, dont 170 dans le groupe placebo et 163 dans le groupe ixazomib, a été observé, correspondant à 68% (333/486) des événements pré-spécifiés requis pour l'analyse finale de la survie globale. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de survie globale lors de cette troisième analyse intermédiaire (HR=0,915 ; IC95% [0,736 ; 1,136] ; p=0,419 NS). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. L'analyse finale de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1 est prévue pour le second semestre 2020. »

8.1.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

L'analyse finale de la survie globale a été effectuée sur le gel de base de données du 28/09/2020. La durée médiane de suivi a été de 85,0 mois dans le groupe ixazomib et de 85,1 mois dans le groupe placebo.

Au total, 486 décès ont été observés : 240 (67%) dans le groupe ixazomib et 244 (67%) dans le groupe placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les deux groupes : médiane de 53,6 mois (min-max : 0,1-93,4) dans le groupe ixazomib et médiane de 51,6 mois (min-max : 0,6-93,8) dans le groupe placebo, HR=0,94 [IC95% : 0,78-1,13] (NS).

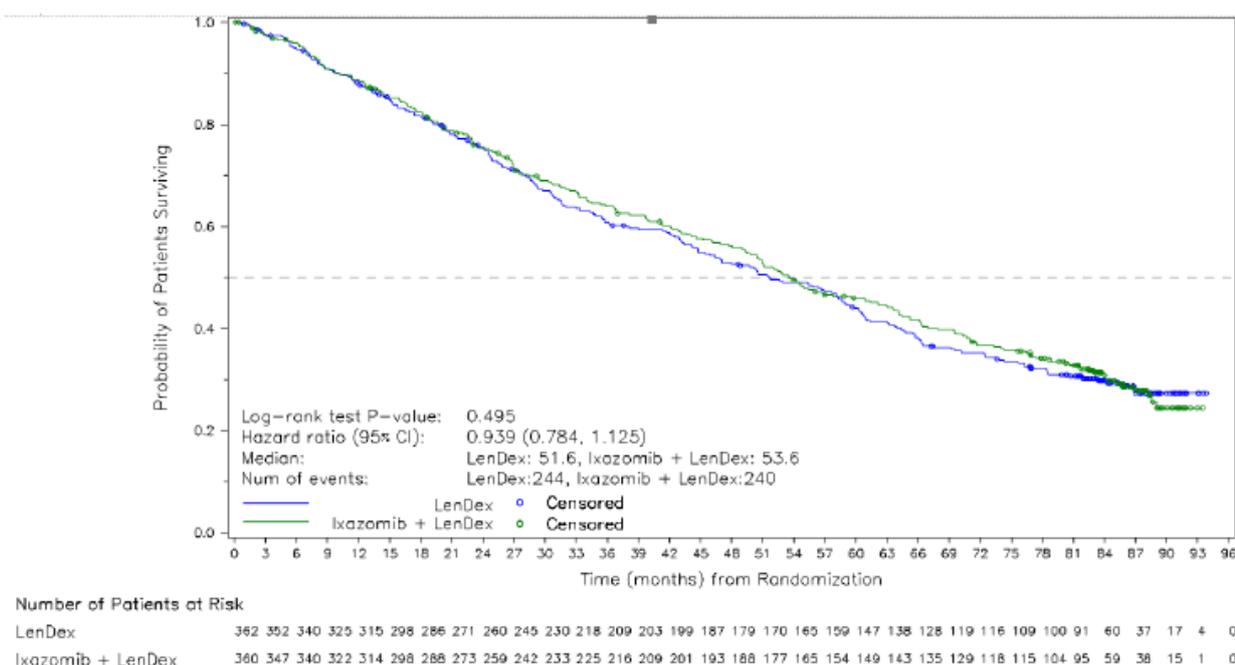


Figure 1. Analyse finale de la survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1

Du fait de la non-significativité statistique de ce résultat, l'analyse hiérarchique a été stoppée. Les résultats de survie globale chez les patients porteurs d'une del(17p) ne seront donc pas présentés.

A noter que 510 patients (71%) ont reçu au moins un traitement ultérieur. Les traitements ultérieurs les plus prescrits dans la ligne suivante ont été la corticothérapie (60%), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib et ixazomib, 36%), les immunomodulateurs (pomalidomide, lenalidomide et thalidomide, 30%) et les agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan, bendamustine et cisplatine, 27%).

08.2 Qualité de vie (étude TOURMALINE-MM1)

8.2.1.1 Rappel des principaux résultats d'efficacité (avis du 05 juillet 2017 et du 09 septembre 2020)

Avis du 05 juillet 2017

« Les scores de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et MY-20) ont été globalement similaires entre les deux groupes tout au long du traitement. La décroissance du nombre de patients au long du traitement et notamment l'effectif restreint de patients au cycle 34 (n=2 dans le groupe ixazomib/LenDex et n=7 dans le groupe placebo/LenDex) ne permet pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère. »

Analyse du 09 septembre 2020

« Des données de qualité de vie ont été évaluées lors de l'examen initial et aucune nouvelle donnée n'est disponible pour cette réévaluation. »

8.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

La qualité de vie n'a pas été évaluée sur les données du 28/09/2020.

Au total, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude TOURMALINE-MM1

8.3.1.1 Rappel des principaux résultats de tolérance (avis du 05 juillet 2017 et du 09 septembre 2020)

Avis du 05 juillet 2017

« Les données de tolérance issues d'un suivi relativement court de l'étude TOURMALINE-MM1 (analyse principale avec un suivi médian d'environ un an) ont montré un pourcentage d'événements indésirables liés au traitement similaire entre les groupes (93 %). Une toxicité plus importante a toutefois été rapportée dans le groupe ixazomib/LenDex en termes de troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements), de troubles hématologiques (thrombopénie notamment), de troubles neurologiques (neuropathie périphérique) et de troubles cutanés (rash). »

Avis du 09 septembre 2020

« Globalement, le profil de tolérance dans cette troisième analyse intermédiaire a été similaire à celui observé lors de la deuxième analyse intermédiaire du 12 juillet 2015. Le laboratoire a déposé les données issues de 4 PSURs concernant la période allant du 20/11/2016 au 19/11/2018. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié sur la période considérée. Les risques importants identifiés au PGR sont les événements gastro-intestinaux sévères (plus spécifiquement les nausées, les vomissements et la diarrhée) et les neuropathies périphériques. »

8.3.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Au 28/09/2020, les durées médianes d'expositions étaient supérieures dans le groupe ixazomib concernant l'ixazomib/placebo (457 jours dans le groupe ixazomib et 433 jours dans le groupe placebo), le lenalidomide (491 jours dans le groupe ixazomib et 441 dans le groupe placebo) et la dexaméthasone (491 jours dans le groupe ixazomib et 415 jours dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) de grades ≥ 3 a été de 80% dans le groupe ixazomib et de 74% dans le groupe placebo. La proportion d'EI graves a été de 57% dans le groupe ixazomib et de 56% dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant rapporté un EI nécessitant la modification de posologie d'au moins un des traitements a été de 80% dans le groupe ixazomib et de 74% dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant arrêté totalement le traitement à l'étude du fait d'un EI a été de 25% dans le groupe ixazomib et de 22% dans le groupe placebo.

Comme rapporté lors de l'avis initial, les toxicités digestives (diarrhée, nausée, vomissement), hématologiques (notamment thrombopénie), neurologiques (notamment neuropathie périphérique) et cutanées ont été plus importantes dans le groupe ixazomib.

La proportion de second cancer primitif a été de 10% dans le groupe ixazomib et de 12% dans le groupe placebo.

Au total, 3% des décès du groupe ixazomib et 4% des décès du groupe placebo ont été attribués à un EI.

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

Le résumé des risques du PGR de NINLARO (ixazomib) du 01/08/2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- événements gastro-intestinaux sévères (plus spécifiquement les nausées, les vomissements et la diarrhée) ; - neuropathie périphérique ;
Risques importants potentiels	- événements dermatologiques sévères ; - infections du zona ; - encéphalopathie réversible postérieure ; - hémorragies sévères ; - toxicité embryo-fœtale et développementale
Informations manquantes	- tolérance à long terme

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du PSUR couvrant la période du 20/11/2019 au 19/11/2020. Durant cette période :

- 2 signaux ont été détectés et clôturés : insuffisance cardiaque (rejeté) et surdosage accidentel (retenu)
- 1 signal était toujours en cours : cytolysse hépatique
- Le document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*) a été mis à jour : ajout de la microangiopathie thrombotique

08.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données issues de deux études d'utilisation : l'une en France (étude REMIX) et l'autre en République Tchèque.

8.4.1 Etude REMIX : “Real-life efficacy and safety of patients treated with ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma: a prospective, non-interventional, real-life study”

Au total, 158 médecins ont été contactés pour cette étude. Parmi eux, 72 ont accepté d'y participer, 64 y ont été formés et 60 ont été considérés comme investigateurs actifs.

Aucune information n'a été apportée concernant la sélection des 158 médecins ciblés initialement. Leur représentativité ne peut pas être assurée, et un biais de sélection ne peut être écarté. Par ailleurs, aucune information (ni discussion) n'a été apportée concernant un éventuel biais de sélection parmi les médecins ayant acceptés l'étude (par rapport à ceux ayant refusés).

Compte tenu de l'absence de ces éléments, un biais de sélection dans l'étude REMIX ne peut pas être écarté, et les résultats ne seront pas présentés.

8.4.2 Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice¹¹

Dans cette étude, les résultats d'efficacité chez les patients traités par l'association ixazomib + lenalidomide + dexaméthasone ont été comparés à ceux traités par lenalidomine + dexaméthasone.

¹¹ Minarik J et al. BMC Cancer 2021

L'analyse principale des critères de jugement principaux (survie sans progression, survie globale, taux de réponse) a été réalisée sans prise en compte d'un éventuel biais d'indication (test du log-rank, test exact de Fisher). Le tableau 1 des caractéristiques initiales des deux groupes semblent pourtant en faveur de l'existence d'un biais d'indication (cf. publication).

En conséquence, compte tenu de la non prise en compte du biais d'indication dans l'analyse principale, un biais de confusion ne peut pas être écarté et la validité de ces analyses ne peut pas être assurée. Les résultats ne seront donc pas présentés.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la seconde réévaluation de NINLARO (ixazomib), en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Dans son avis initial du 05/07/2021, la Commission lui avait octroyé un SMR important une ASMR V. Cet avis reposait principalement sur les données d'une étude de phase III (TOURMALINE-MM1), randomisée versus placebo. Une différence en termes de survie sans progression avait été observée lors de l'évaluation par le comité de relecture indépendant (critère de jugement principal), mais pas lors de l'évaluation par les investigateurs. La Commission avait également souhaité être destinataire des données de suivi de tolérance à moyen et long terme, issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion de risque, dans un délai de 2 ans.

Les données retenues dans le cadre de cette seconde réévaluation sont :

- les données finales de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1, demandées par la Commission dans sa réévaluation du 09/09/2020,
- la mise à jour des données de tolérance (PGR, PSUR et RCP),

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 722 patients ont été randomisés dans l'étude TOURMALINE-MM1 : 360 ont reçu le protocole ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone et 362 ont reçu le protocole placebo/lénalidomide/dexaméthasone. L'analyse finale de la survie globale a été effectuée après une durée médiane de suivi de 85,0 mois dans le groupe ixazomib et de 85,1 mois dans le groupe placebo.

Au total, 486 décès ont été observés : 240 (67%) dans le groupe ixazomib et 244 (67%) dans le groupe placebo.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les deux groupes : médiane de 53,6 mois (min-max : 0,1-93,4) dans le groupe ixazomib et médiane de 51,6 mois (min-max : 0,6-93,8) dans le groupe placebo, HR=0,94 [IC95% : 0,78-1,13] (NS).

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie. Au total, comme dans les avis précédents, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

► Tolérance

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) de grades ≥ 3 a été de 80% dans le groupe ixazomib et de 74% dans le groupe placebo. La proportion d'EI graves a été de 57% dans le groupe ixazomib et de 56% dans le groupe placebo.

Comme rapporté lors de l'avis initial, les toxicités digestives (diarrhée, nausée, vomissement), hématologiques (notamment thrombopénie), neurologiques (notamment neuropathie périphérique) et cutanées ont été plus importantes dans le groupe ixazomib.

La proportion de second cancer primitif a été de 10% dans le groupe ixazomib et de 12% dans le groupe placebo.

Au total, 3% des décès du groupe ixazomib et 4% des décès du groupe placebo ont été attribués à un EI.

Discussion

Les données de l'étude de phase III randomisée (TOURMALINE-MM1) ont permis de mettre en évidence une différence de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant en faveur de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, par rapport à l'association lénalidomide + dexaméthasone + placebo. Cependant, ce résultat est considéré comme peu robuste devant l'absence de différence sur cette même survie sans progression évaluée par les investigateurs, et lors d'une seconde analyse de suivi non prévue au protocole (évaluation par le comité de relecture indépendant et les investigateurs).

Par ailleurs, les données de survie globale de l'étude TOURMALINE-MM1 n'ont pas permis de mettre en évidence de différence de survie globale entre les deux groupes.

Comme rapporté lors de l'avis initial, les données de tolérance mise à jour de l'étude TOURMALINE-MM1 confirment les toxicités digestives (diarrhée, nausée, vomissement), hématologiques (notamment thrombopénie), neurologiques (notamment neuropathie périphérique) et cutanées plus importantes dans le groupe ixazomib+lénalidomide+dexaméthasone par rapport au placebo+lénalidomide+dexaméthasone.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues principalement de l'analyse finale de l'étude pivot TOURMALINE-MM1 et du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontrée.

En l'absence de nouvelle donnée, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, NINLARO (ixazomib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CS07, Phase II	Ixazomib, associé au Daratumumab et à la Dexaméthasone	Septembre 2021
TOURMALINE-MM2	Randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo <ul style="list-style-type: none">● Myélome multiple nouvellement diagnostiqué● Patients inéligibles à la transplantation N=701 patients estimés	A déterminer
TOURMALINE-MM3	Randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo <ul style="list-style-type: none">● Myélome multiple nouvellement diagnostiqué● Patients post-transplantation autologue de cellules souches N=652 patients estimés	Analyse finale prévue en 2022
TOURMALINE-MM4)	Randomisée, multicentrique, en double aveugle, versus placebo <ul style="list-style-type: none">● Myélome multiple nouvellement diagnostiqué● Patients inéligibles à la transplantation N=761 patients estimés	Analyse finale prévue en 2022

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients symptomatiques, le 1^{er} traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1^{er} traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan.

En cas de rechute ou de progression après un 1^{er} traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique plus précocement, la place d'IMNNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce d'IMNNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1^{er} traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Récemment, ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4^{ème} ligne ou plus, et que compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robuste, sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée.

Place de NINLARO (ixazomib) dans la stratégie thérapeutique :

NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone reste une option de traitement chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Compte tenu de l'absence de données comparatives, il n'est pas possible de positionner l'association ixazomib + lénalidomie + dexaméthasone par rapport aux alternatives pouvant être utilisées après au moins un traitement antérieur. Le choix doit se faire en fonction des données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament, du profil et du choix des patients.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ La spécialité NINLARO (ixazomib) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen compte tenu de la démonstration peu robuste sur la survie sans progression, et de l'absence d'effet démontré sur la survie globale.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 5).
- ▶ NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone reste une option de traitement chez les patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur (cf. rubrique 9).

Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : NINLARO (ixazomib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NINLARO (ixazomib) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données précédemment examinées, issues d'une étude randomisée, en double aveugle, n'ayant permis qu'une démonstration peu robuste d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, car observée lors de l'évaluation par le comité de relecture indépendant, mais non retrouvée lors de l'évaluation par les investigateurs,
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (analyse finale),
- des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal,

la Commission considère que NINLARO (ixazomib), en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

010.3 Population cible

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission de la Transparence.

Au total, la population cible incidente de NINLARO serait de l'ordre de 2 700 à 2 900 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29/09/2021 Date d'examen : 09/02/2022 Date d'adoption : 09/03/2022 Date d'audition du laboratoire : 30/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>NINLARO 2,3 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 776 9 6) <u>NINLARO 3 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 777 1 9) <u>NINLARO 4 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 777 2 6)
Demandeur	TAKEDA FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2016
AMM	AMM conditionnelle avec obligation de mener à son terme 4 études : <ul style="list-style-type: none">• Étude de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine (C16010) : rapport final contenant les résultats de la dernière analyse de la survie globale (soumis à l'EMA en juin 2021)• Etude TOURMALINE-MM2 (C16014) : étude multicentrique de phase III randomisée, réalisée en double aveugle comparant ixazomib + lénalidomide + dexaméthasone (IxaRd) avec placebo + lénalidomide + dexaméthasone (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple récemment diagnostiqué et non éligible pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) - rapport final contenant les résultats de l'analyse de la survie sans progression (soumis à l'EMA en décembre 2020)• Etude TOURMALINE-MM3 (C16019) : étude multicentrique de phase III randomisée, réalisée en double aveugle évaluant l'ixazomib en traitement d'entretien chez des patients atteints d'un myélome multiple après une GCSH -

	<p>rapport final contenant les résultats de la dernière analyse de la survie sans progression (soumission prévue en septembre 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etude NSMM-5001 : étude observationnelle internationale, prospective et non interventionnelle auprès de patients atteints d'un myélome multiple - rapport des données descriptives sur 1 000 patients, dont 200 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire traités par ixazomib (soumission prévue en juillet 2022) <p>Etude post-autorisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etude TOURMALINE-MM1 (C16010) : Rapport intermédiaire au moment de la 3ème analyse intermédiaire (soumis à l'EMA en septembre 2018) et rapport final de la dernière analyse de la survie globale (soumis à l'EMA en juin 2021) <p>L'AMM est associée à un Plan de gestion de risque (PGR)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 27 septembre 2011, confirmé le 6 octobre 2016)</p> <p>35 ATU nominatives d'octobre 2016 à mai 2017</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament de prescription réservée aux spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
Code ATC	L01XG03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire