

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
21 février 2018***Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 janvier 2018  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 février 2018.****ixazomib*****NINLARO 4 mg, gélule**

B/3 (CIP : 34009 300 777 2 6)

**NINLARO 3 mg, gélule**

B/3 (CIP : 34009 300 777 1 9)

**NINLARO 2,3 mg, gélule**

B/3 (CIP : 34009 300 776 9 6)

Laboratoire TAKEDA

Code ATC	<b>L01XX50 (autres antinéoplasiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Actualisation de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population-cible</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Considérant les données, la spécialité NINLARO, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.</b>
<b>Population cible</b>	<b>Au total, la population cible incidente de NINLARO serait de l'ordre de 2 700 à 2 900 patients.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/11/2016</p> <p>AMM conditionnelle avec obligation de mener à son terme quatre études cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- étude de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine (cf. rubrique 8.1)</li><li>- étude TOURMALINE-MM2 (cf. rubrique 8.6)</li><li>- étude TOURMALINE-MM3 (cf. rubrique 8.6)</li><li>- étude NSMM-5001 : étude observationnelle internationale, prospective auprès de 1 000 patients dont 200 atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire traités par ixazomib.</li></ul> <p>Etude post-autorisation : étude TOURMALINE-MM1 (cf. rubrique 8.1)</p> <p>L'AMM est associée à un PGR</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament orphelin</p> <p>35 ATU nominatives d'octobre 2016 à mai 2017</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
Classification ATC	<p>2016</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres antinéoplasiques</p> <p>L01XX Autres antinéoplasiques</p> <p>L01XX50 ixazomib</p>

## 02 CONTEXTE

Suite à l'évaluation de certaines spécialités indiquées dans le traitement du myélome multiple en rechute, la Commission a souhaité procéder à une actualisation de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité NINLARO.

De ce fait, la modification de cet avis porte uniquement sur ces deux rubriques.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

## 04 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65 ans. Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et est en cours d'investigation.

Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, CSP, de l'état général et des comorbidités (existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale). De façon générale, si la durée de première réponse est élevée, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé.

Chez les jeunes patients, après traitement de rattrapage, une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée.

Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : VELCADE est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association avec la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Une nouvelle option thérapeutique, le carfilzomib associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, est également à privilégier par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, chez les patients adultes ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur. Ce traitement nécessite une surveillance de la fonction cardiaque et cela en particulier chez les patients ayant déjà des affections cardiaques.<sup>1</sup>

A partir de la seconde rechute, les choix dépendent des mêmes paramètres, notamment de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. Des combinaisons incluant les immunomodulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours<sup>2</sup>. Le panobinostat en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.

A noter que depuis le précédent avis rendu pour NINLARO par la Commission (avis du 05/07/2017<sup>3</sup>), deux spécialités ont obtenu des extensions d'AMM dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur :

- DARZALEX (daratumumab) en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone (AMM du 28/04/2017)
- KYPROLIS (carfilzomib) en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule (AMM du 29/06/2016)

DARZALEX a également obtenu une AMM le 20 mai 2016 en monothérapie, chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs

---

<sup>1</sup> Avis de la commission de la Transparence pour KYPROLIS du 25 mai 2016. Site HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14858\\_KYPROLIS\\_PIC\\_INS\\_AvisPostAud\\_CT14858.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14858_KYPROLIS_PIC_INS_AvisPostAud_CT14858.pdf) [accédé le 14/03/2017]

<sup>2</sup> Avis de la commission de la Transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014. Site HAS [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215\\_IMNOVID\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf) [accédé le 21/02/2018]

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence pour NINLARO du 5 juillet 2017. Site HAS, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988\\_NINLARO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15988.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf) [accédé le 29/01/2018]

incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, correspondant à la troisième ligne de traitement. Considérant les données, la spécialité NINLARO, associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 05.1 Population cible

La population cible de NINLARO est représentée par les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de données de prévalence, cette quantification se fera à l'aide des données incidentes.

Selon l'INCa, l'incidence estimée de myélome multiple était de 4 888 nouveaux cas en 2012.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %<sup>4,5</sup> (soit 730 à 980 patients).

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 70 %<sup>6</sup> des patients, la population cible incidente de NINLARO serait de l'ordre de 2 735 à 2 910 patients par an en deuxième ligne.

Il existe potentiellement des patients qui recevront NINLARO en troisième ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié.

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

---

<sup>4</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

<sup>5</sup> He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

<sup>6</sup> Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 (175) : 66-76.