



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 juillet 2017

Date d'examen par la Commission : 17 mai 2017

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 juin 2017 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 5 juillet 2017.

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	L01XX50 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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	Important
ASMR	Compte-tenu : - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au légalidomide 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), la Commission considère que NINLARO, en association au légalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association légalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.
ISP	NINLARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La spécialité NINLARO, associée au légalidomide 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.
Recommandation	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, sous réserve d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité Sociale, dans l'indication « NINLARO en association avec le légalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. » et aux posologies de l'AMM. ► Demandes de données 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/11/2016 AMM conditionnelle avec obligation de mener à son terme quatre études cliniques : - étude de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine (cf rubrique 8.1) - étude TOURMALINE-MM2 (cf rubrique 8.6) - étude TOURMALINE-MM3 (cf rubrique 8.6) - 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. Etude post-autorisation : étude TOURMALINE-MM1 (cf rubrique 8.1) L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin 35 ATU nominatives d'octobre 2016 à mai 2017 Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX50 ixazomib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité NINLARO (ixazomib) sur la seule liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

A noter que, compte-tenu de la forme orale de ce médicament, la demande d'inscription sur la liste collectivités seule formulée par le laboratoire ne semble pas justifiée. Après questionnement du laboratoire, celui-ci a fourni la réponse suivante : « S'agissant d'un produit administré concomitamment avec les spécialités REVLIMID et NEOFORDEX inscrites sur les listes collectivités, il n'y a pas lieu de demander l'inscription de ce produit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. »

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome oral, hautement sélectif et réversible. Il se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.

NINLARO (ixazomib) est le premier inhibiteur réversible du protéasome administré par voie orale à être indiqué dans le traitement du myélome multiple.

Le 26 mai 2016, le CHMP a rendu un premier avis négatif sur la demande d'autorisation de mise sur le marché de NINLARO. Le laboratoire avait proposé de restreindre l'utilisation de NINLARO aux patients « **atteints d'un myélome multiple en rechute à au moins un traitement antérieur en stade ISS¹ III ou à haut risque cytogénétique [del(17), t (4 ;14), t(14,16) ou 1q21+] ; ou en**

¹ International Staging System.

rechute à au moins 2 traitements antérieurs ». Le CHMP a estimé que les données dans ce sous-groupe étaient insuffisantes pour conclure à un rapport bénéfice risque positif dans l'indication concernée.

Le 15 septembre 2016, le CHMP a réévalué NINLARO et a considéré, entre autres, qu'au regard du profil de tolérance, des modalités de prise par voie orale et des données actuellement disponibles, le rapport bénéfice/risque dans l'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** » était favorable. Néanmoins, le CHMP a recommandé l'attribution d'une AMM conditionnelle afin de disposer de données supplémentaires. Cette AMM conditionnelle a été octroyée le 21 novembre 2016.

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 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des myélomes multiples.

Posologie

La dose initiale recommandée de NINLARO est de 4 mg, administrée par voie orale une fois par semaine, les Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose initiale recommandée de lénalidomide est de 25 mg, administrée une fois par jour, du Jour 1 au Jour 21 d'un cycle de traitement de 28 jours.

La dose initiale recommandée de dexaméthasone est de 40 mg, administrée les Jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

Calendrier posologique : NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Cycle de 28 jours (un cycle de 4 semaines)								
	Semaine 1		Semaine 2		Semaine 3		Semaine 4	
	Jour 1	Jours 2 à 7	Jour 8	Jours 9 à 14	Jour 15	Jours 16 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lénalidomide	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour	✓	✓ Une fois par jour		
Dexaméthasone	✓		✓		✓		✓	
✓ Prise du médicament								

Pour des informations supplémentaires sur le lénalidomide et la dexaméthasone, se référer à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Avant d'initier un nouveau cycle de traitement :

- Le nombre absolu de neutrophiles doit être $\geq 1\,000/\text{mm}^3$
- La numération plaquettaire doit être $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- Les toxicités non hématologiques doivent, selon l'avis du médecin, généralement correspondre à nouveau à l'état basal du patient ou être $\leq$ Grade 1

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Le traitement par NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 24 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du

bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité de ce traitement au-delà de 24 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Doses retardées ou omises

Si une dose de NINLARO a été retardée ou omise, cette dose doit être prise uniquement si la prochaine dose prévue doit être prise $\geq$ 72 heures plus tard. Une dose omise ne doit pas être prise dans les 72 heures précédant la prochaine dose prévue. Une double dose ne doit jamais être prise afin de compenser une dose omise.

Si un patient vomit après avoir pris une dose, ce patient ne doit pas prendre à nouveau cette dose. Il doit reprendre son traitement au moment prévu de l'administration de la dose suivante.

Médicaments concomitants

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par NINLARO afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. Les patients inclus dans des études réalisées avec NINLARO ayant reçu une prophylaxie antivirale ont moins souvent développé une infection par le virus varicelle-zona que les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie.

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient.

Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone. »

05 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est 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. Selon le rapport de l'INCa de 2014², le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{3,4} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁵. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques⁶ (atteinte

² Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes *Collection Les données INCa*. Janvier 2015 : 24-5

³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 3.2017. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

⁴ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133-7

⁵ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

⁶ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie $> 2,75$ mmol/L (110 mg/L) ou $0,25$ mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (> 20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10 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)

osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Patients symptomatiques

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 65-70 ans⁷.

Patients éligibles à une greffe

Le traitement standard du myélome multiple nouvellement diagnostiqué repose sur une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques en fonction de l'âge des patients (≤ 65 ans) et de leur état général.

Historiquement, le protocole d'induction de référence était le protocole vincristine + doxorubicine + dexaméthasone (VAD). Cependant, les protocoles d'induction ont fortement évolué depuis plus d'une décennie. Sont ainsi proposées des associations à base de bortézomib dans les recommandations européennes et américaines dans le cadre du traitement d'induction. Malgré ces avancées, les pourcentages de réponse complète aux traitements d'induction restent relativement faibles.

Selon les recommandations, chez les patients âgés de 65 ans ou moins, le schéma de référence associe^{1,8} :

- une chimiothérapie d'induction de 3 ou 4 cycles qui comporte en première intention du bortézomib et de la dexaméthasone, fréquemment associé à un 3^{ème} médicament : un alkylant (cyclophosphamide, schéma VCD), un immuno-modulateur (thalidomide : schéma VTD, ou lenalidomide), une anthracycline (doxorubicine, schéma PAD)
- puis un prélèvement par cytophérèse de cellules souches hématopoïétiques autologues (cellules souches du sang périphérique ou CSP),
- puis melphalan à forte posologie (habituellement 200 mg/m²) suivie de la réinjection des CSP (autogreffe de CSP ou ASCP).

Chez les patients âgés inéligibles à une greffe, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT) ou au bortézomib (MPV). L'association de la dexaméthasone au lenalidomide (schéma venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative. Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe, au thalidomide ou au bortézomib en raison d'une neuropathie, l'association bendamustine/prednisone est une alternative en 1^{ère} ligne aux traitements de référence.

Première rechute

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. 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. Sont proposés :

- soit une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les jeunes patients après traitement de rattrapage,
- soit la dexaméthasone associée au bortézomib et/ou à un immuno-modulateur (lenalidomide ou thalidomide), et parfois à un 3^{ème} médicament, notamment un alkylant (cyclophosphamide).

Une nouvelle option thérapeutique, le carfilzomib associé au lenalidomide et à la dexaméthasone, est également à privilégier par rapport à l'association lenalidomide/dexaméthasone, chez les

⁷ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. March 2008; 111, : 2521-6

⁸ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée Myélome Multiple, décembre 2010. Accessible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021524/fr/ald-n-30-guide-medecin-sur-le-myelome-multiple

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.⁹

A partir de la seconde rechute

Le choix dépend des mêmes paramètres que précédemment notamment de l'efficacité, et de la tolérance des traitements antérieurs.

Des combinaisons incluant les immuno-modulateurs, 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 la lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours¹⁰.

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.

Disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité de vie chez ces patients, permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple, le besoin est partiellement couvert.

⁹ 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 [accédé le 14/03/2017]

¹⁰ Avis de la commission de la Transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014. Site HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf (accédé le 14/03/2017)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de NINLARO sont les médicaments ayant l'AMM à partir de la deuxième ligne de traitement du myélome multiple.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
A partir de la 2ème ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen- Cilag</i>	Oui	Velcade, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	2 mars 2016 (Rééval.)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u>	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui
				Association à la doxorubicine liposomale pégylée : <u>Insuffisant</u>		Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Oui	Kyprolis 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.	25 mai 2016 (Inscript.)	Important	Compte tenu de : - l'efficacité de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en termes de gain sur la survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, - l'absence à ce jour de démonstration d'une amélioration significative de la survie globale par rapport à cette association, - la toxicité, notamment cardiaque, de l'association de ces trois molécules, la Commission considère que KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Non
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i>	Non	Revlimid est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	6 juin 2012 (Rééval.)	Important	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l' <u>ASMR modérée (niveau III)</u> qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
A partir de la 3ème ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen- Cilag</i>	Oui	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.	2 mars 2016 (Rééval.)	Important	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgène</i>	Non	IMNOVID est indiqué, en association à 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.	8 janv. 2014 (Inscript.)	Important	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) en termes d'efficacité dans la prise en charge 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.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
FARYDAK (panobinosta t) Novartis Pharma SAS	Non	Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le 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.	13 avril 2016 (Inscript.)	Modéré	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) pour le 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.	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches à partir de la deuxième ligne.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité NINLARO a obtenu une AMM dans l'indication évaluée dans les pays suivants : Union européenne, Etats-Unis, Canada, Australie et Israël. Elle a également obtenu une AMM au Venezuela dans cette indication mais sans mention de l'association nécessaire au lénalidomide et à la dexaméthasone.

Les données de prise en charge de la spécialité NINLARO sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui (Décembre 2015)	Périmètre de l'AMM
Israël	Oui (Janvier 2017)	Patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et : • Présentant une anomalie cytogénétique de type del17p, ou • Ayant eu une rechute précoce (dans les 12 mois suivants l'arrêt du traitement précédent), ou • Considérés comme réfractaires primaires.
Allemagne	Oui (Janvier 2017)	Périmètre de l'AMM
Autriche	Oui (Janvier 2017)	Périmètre de l'AMM (sous réserve d'une autorisation au cas par cas par les caisses d'assurance maladie)
Danemark	Oui (Février 2017)	Périmètre de l'AMM
Luxembourg	Oui (Mars 2017)	Périmètre de l'AMM
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Suède		
Norvège		
Italie		
Belgique		
Portugal		
Finlande		
Venezuela		
Canada		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données cliniques issues des études suivantes :

- deux études de phase I (C16003 et C16004) évaluant la tolérance et la réponse au traitement par ixazomib en monothérapie chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire, dont certains étaient réfractaires au lénalidomide et/ou à un inhibiteur du protéasome (bortezomib ou carfilzomib). Ces études, ayant été réalisées dans une indication hors-AMM (ixazomib en monothérapie), ne seront pas présentées.
- une étude pivot de phase III (étude TOURMALINE-MM1, C16010¹¹) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ixazomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- des données de suivi de TOURMALINE MM-1 issues d'une cohorte de patients inclus en Chine.

¹¹ Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1621-34.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude TOURMALINE-MM1

8.1.1.1 Méthode

L'étude TOURMALINE-MM1 de phase III, randomisée en double-aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout de l'ixazomib à l'association lénalidomide et dexaméthasone versus cette même association administrée seule chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude TOURMALINE-MM1

Référence	Etude TOURMALINE-MM1 Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2016 ; 374(17):1621-34.
Dates et lieux	Du 28 août 2012 au 27 mai 2014. 147 centres dans 26 pays : Europe (91 centres dont 11 en France), Asie-Pacifique (35 centres) et Amérique du Nord (21 centres).
Principaux critères d'inclusion	- âge supérieur à 18 ans - myélome multiple symptomatique - paramètres mesurables : taux de protéine sérique M ≥ 1 g/dL, taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures et/ou concentration sérique de chaîne légère libre ≥ 10 mg/dL - réfractaire¹² et/ou en rechute¹³ après une à trois lignes de traitement - constantes biologiques hépatiques et hématologiques normales - clairance de la créatinine calculée ≥ 30 mL/min - score de performance ECOG ≤ 2 - absence de réaction du greffon contre l'hôte en cas d'autogreffe de cellules souches périphériques antérieure
Principaux critères de non inclusion	- réfractaire au lénalidomide ou à un inhibiteur du protéasome quelle que soit la ligne de traitement - avoir récupéré de façon incomplète des effets indésirables d'une chimiothérapie antérieure (à l'exception de l'alopécie) (toxicité de grade > 1) - affections du système nerveux central - infection nécessitant un traitement antibiotique par voie systémique ou autre infection sévère dans les 14 jours précédant la randomisation - macroglobulinémie de Waldenström, syndrome POEMS¹⁴, leucémie à cellules plasmocytaires, amyloidose primaire, syndrome myelodysplasique ou syndrome myéloprolifératif - radiothérapie ou chirurgie importante dans les 14 jours précédant la randomisation - maladie cardiovasculaire non contrôlée (hypertension, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou infarctus du myocarde) dans les 6 mois précédant la randomisation - traitement par voie systémique par des inhibiteurs forts du CYP1A2 ou du CYP3A ou par des inducteurs forts du CYP3A dans les 14 jours précédant la randomisation - diagnostiqué ou traité pour une autre pathologie maligne dans les deux ans précédant la randomisation ou précédemment diagnostiqué pour une autre pathologie maligne et ayant des signes de maladie résiduelle

¹² Un patient était qualifié de réfractaire lorsqu'une progression de la maladie sous traitement ou dans les 60 jours suivant la dernière dose de traitement est observée

¹³ Un patient était défini « en rechute » lorsqu'il était en rechute après au moins une ligne antérieure de traitement (plus de 60 jours après la dernière dose de traitement, mais n'ayant jamais été réfractaire à un traitement antérieur)

¹⁴ Syndrome POEMS : polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et affections cutanées

Déroulement de l'étude et traitements administrés	Les patients ont été randomisés en deux groupes selon le schéma 1 : 1 et traités par cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable : - ixazomib 4 mg/semaine pendant 3 semaines (J1, J8 et J15 du cycle) par voie orale en prise unique, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (bras ixazomib/LenDex) - placebo 4 mg/semaine pendant 3 semaines (J1, J8 et J15 du cycle) par voie orale en prise unique, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (bras placebo/LenDex). Dans les deux bras, le lénalidomide était pris par voie orale, à la dose de 25 mg/jour pendant 21 jours (J1 à J21 du cycle de 28 jours). Des adaptations de doses de lénalidomide ont été réalisées en cas de fonction rénale altérée¹⁵. Dans les deux bras, la dexaméthasone était prise par voie orale en prise unique de 40 mg/jour une fois par semaine, pendant 4 semaines (J1, J8, J15 et J22 du cycle de 28 jours). La randomisation des patients a été stratifiée selon : - le nombre de lignes de traitement antérieures : une versus deux ou trois lignes, - le statut naïf versus exposé à un inhibiteur du protéasome, - les stades 1 ou 2 versus 3, selon le système international de stadification (ISS¹⁶) Les patients étaient évalués deux fois par cycle de traitement durant les trois premiers cycles, puis à chaque cycle tout au long du traitement et enfin toutes les 4 semaines après arrêt du traitement. Des modifications de dose étaient prévues au protocole en cas de toxicités et d'événement indésirable lié au traitement. Pour les toxicités connues pour être associées au lénalidomide, la dose de lénalidomide était diminuée en premier. Si l'événement continuait ou se répétait, la dose d'ixazomib ou de placebo était réduite dans un second temps.
Critère de jugement principal	Survie sans progression définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement de progression de la maladie¹⁷ ou de décès
Critères secondaires de jugement	Parmi les critères de jugement secondaires, ceux pertinents sont : - la survie globale chez l'ensemble des patients définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de survenue du décès, - la survie globale chez les patients à haut-risque, porteurs d'une délétion del (17p). Les autres critères de jugement secondaires sont : - le taux de réponse globale (réponse partielle, très bonne réponse partielle et réponse complète)¹⁸, - la durée de la réponse¹⁷ - le temps jusqu'à progression¹⁷ - la tolérance, - la qualité de vie des patients évaluée par le questionnaire (EORTC QLQ-C30¹⁹) et le module spécifique au myélome multiple MY-20²⁰.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre total de sujets nécessaires a été calculé afin de prévoir une puissance de 80% dans l'analyse du critère secondaire, la survie globale.

¹⁵ En cas de clairance de la créatinine faible (≤ 60 ou 50 ml/min selon les pratiques locales), la dose de lénalidomide était diminuée à 10 mg/jour du jour 1 à 21 du cycle de 28 jours. La dose de lénalidomide pouvait être augmentée à 15 mg/jour chez les patients ne répondant pas après deux cycles et ayant une bonne tolérance au traitement.

En cas de fonction rénale normalisée (clairance de la créatinine > 60 ou 50 ml/mn selon les pratiques locales) et de bonne tolérance au traitement maintenue, la dose de lénalidomide pouvait être ensuite augmentée jusqu'à 25 mg/jour.

¹⁶ Le stade ISS est déterminé selon les taux mesurés en $\beta 2$ -microglobuline et en albumine. Le stade I correspond à une $\beta 2$ -microglobuline sérique $< 3,5$ mg/L et à un taux d'albumine $\geq 3,5$ g/dL. Le stade III correspond à une $\beta 2$ -microglobuline sérique $\geq 5,5$ mg/L. Le stade II ne correspond ni à un stade I, ni à un stade III.

¹⁷ L'événement de progression a été documenté selon les résultats issus du laboratoire centralisé et les critères IMWG évalués par un comité indépendant de relecture. La survie sans progression a également été évaluée par l'investigateur de l'étude.

¹⁸ Les critères de jugement de réponse et de progression de la maladie sont basés sur les critères définis par l'IMWG (International Myeloma Working Group – Uniform Response Criteria) et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document. Les événements de réponse et de progression ont été évalués par un comité indépendant de relecture et également par l'investigateur de l'étude.

¹⁹ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) comprend 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle, émotionnelle, cognitive et sociale), une échelle de qualité de vie globale, 3 échelles de symptômes (fatigue, nausée et vomissements, et douleur) et 6 questions sur différents thèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières).

²⁰ Le module MY-20 (20 questions) comprend deux échelles de dimension fonctionnelle (image corporelle, perspective future du patient) et deux échelles de symptômes (symptômes de la maladie et effets indésirables du traitement).

	Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 80% et un hazard ratio de 0,77 en faveur du bras ixazomib/LenDex par rapport au bras placebo/LenDex (respectivement, 39 et 30 mois de survie globale médiane), le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 703 patients dans la population ITT pour obtenir 486 événements de décès à l'analyse finale. Il a été estimé que l'analyse finale de la survie globale aurait lieu environ 80 mois après l'inclusion du premier patient incluant une période de randomisation de 20 mois et une période additionnelle de suivi de 60 mois depuis le dernier patient recruté. Avec un risque alpha bilatéral de 0,05, une puissance de 85% et un hazard ratio de 0,728 en faveur du bras ixazomib/LenDex par rapport au bras placebo/LenDex (respectivement, 20,6 et 15 mois de survie sans progression médiane), le nombre d'événements nécessaires de survie sans progression a été estimé à 365 dans la population ITT.
Analyse statistique	Une analyse séquentielle hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque α pour le critère principal (survie sans progression) et les critères secondaires (survie globale, survie globale chez les patients à haut-risque porteurs d'une délétion del 17p) par la méthode de Lan-Demets O'Brien-Flemming a été réalisée. Critère principal (survie dans progression) : - une première analyse intermédiaire, après la survenue de 262 événements (seuil de significativité $p < 0,0163$) ; en cas de significativité de ce test, cette analyse était considérée comme l'analyse finale pour ce critère - une deuxième analyse intermédiaire (en cas d'absence de significativité du test lors de la première analyse intermédiaire), après la survenue de 365 événements (seuil de significativité $p < 0,0451$) ; en cas de non significativité de ce test, l'étude était considérée comme en échec ; en cas de significativité, l'étude était poursuivie. Cette étude était considérée comme non inférentielle en cas de significativité de la première analyse intermédiaire. Des analyses en sous-groupes de la survie sans progression ont été réalisées selon les facteurs de stratification, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques cliniques des patients. Critères secondaires : - survie globale : le critère était testé au cours des trois analyses intermédiaires et à l'analyse finale avec respectivement 154, 222, 322 et 486 événements de décès. Les seuils de significativité des tests de log-rank stratifiés correspondants étaient respectivement de 0,0001, 0,0018, 0,0112 et 0,0462. - survie globale chez les patients à haut-risque porteurs d'une délétion del 17(p) : les seuils de significativité étaient les mêmes que ceux utilisés pour le critère de survie globale. L'analyse statistique a été réalisée selon une procédure hiérarchisée, à savoir que la survie globale (critère secondaire) n'était testée que si l'analyse intermédiaire ou finale de la survie sans progression retrouvait une différence statistiquement significative. Il en était de même pour le critère secondaire suivant, la survie globale chez les patients à haut risque porteurs d'une délétion del (17p).

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 722 patients ont été inclus et randomisés dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 360 dans le groupe ixazomib associé au lenalidomide et à la dexaméthasone (ixazomib/LenDex) et 362 dans le groupe placebo associé au lenalidomide et à la dexaméthasone (placebo/LenDex). Le nombre de patients traités a été respectivement de 361 et 359 dans chaque groupe.

Au 30 octobre 2014, date de la première analyse intermédiaire, environ 54 % des patients (n=387) étaient encore sous traitement, soit 55 % dans le bras ixazomib/LenDex et 52 % dans le groupe placebo/LenDex. Les deux raisons principales d'arrêt de traitement ont été la progression de la maladie (23 % dans le groupe ixazomib/LenDex et 29 % dans le groupe placebo/LenDex) et la survenue d'événements indésirables (13 % versus 11 % respectivement).

Parmi les 335 patients ayant arrêté le traitement, 66 ont continué à être suivis pour l'analyse de survie sans progression et 235 pour l'analyse de survie globale.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients ainsi que les antécédents de traitement étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge médian était de 66 (30-91) ans dans les deux groupes et environ 50 % des patients avaient plus de 65 ans. Environ 92 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 et près de 60 % des patients étaient en deuxième ligne de traitement. La majorité des patients (88 %) étaient en stade I-II de la classification ISS¹⁴ et 57 % des patients avaient reçu une greffe de cellules souches.

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude TOURMALINE-MM1 (population ITT)

	Groupe placebo/LenDex n=362	Groupe ixazomib/LenDex n=360
Ancienneté du diagnostic (mois), médiane [min ; max]	42,2 [4 ; 306]	44,2 [3 ; 281]
Stade de la maladie à l'inclusion (classification ISS¹⁴), n(%)		
I	233 (64)	226 (63)
II	87 (24)	89 (25)
III	42 (12)	45 (13)
Catégorie de patients, n (%)		
En rechute ¹¹	280 (77)	276 (77)
Réfractaires ¹²	40 (11)	42 (12)
Réfractaires et en rechute	42 (12)	41 (11)
Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)		
1	213 (59)	212 (59)
2 ou 3	149 (41)	148 (41)
Exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome, n (%)		
Oui	253 (70)	249 (69)
Non	109 (30)	111 (31)
Traitements antérieurs reçus, n (%)		
Bortezomib	250 (69)	248 (69)
Carfilzomib	4 (1)	1 (<1)
Lenalidomide	44 (12)	44 (12)
Thalidomide	170 (47)	157 (44)
Dexaméthasone	298 (82)	302 (84)
Melphalan	291 (80)	293 (81)
Durée entre la dernière dose du traitement antérieur et la 1^{ère} dose du traitement de l'étude (mois), médiane [min ; max]	13.2 [0 ; 203]	14.5 [0 ; 113]
Antécédents de greffes de cellules souches, n (%)	199 (55)	212 (59)
Type de myélome à l'inclusion dans l'étude, n (%)		
IgG	199 (55)	198 (55)
IgA	48 (13)	76 (21)
A chaînes légères		
Kappa	53 (15)	37 (10)
Lambda	41 (11)	35 (10)
Autre ou non détecté	21 (6)	14 (4)
Taux de B2-microglobuline sérique		
<3.5 mg/L, n (%)	253 (70)	254 (71)
3.5–5.5 mg/L, n (%)	75 (21)	70 (19)
≥5.5 mg/L, n (%)	29 (8)	35 (10)
Présence de lésions osseuses lytiques, n (%)	221 (67)	231 (70)
Patient à haut risque cytogénétique, n (%)		
Total	62 (17)	75 (21)
Avec une délétion (17p)*	33 (9)	36 (10)

ISS : International Staging System ; LenDex : Lénelidomide + Dexaméthasone ; Ig : Immunoglobuline

* seule ou associée à une autre anomalie cytogénétique

Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal

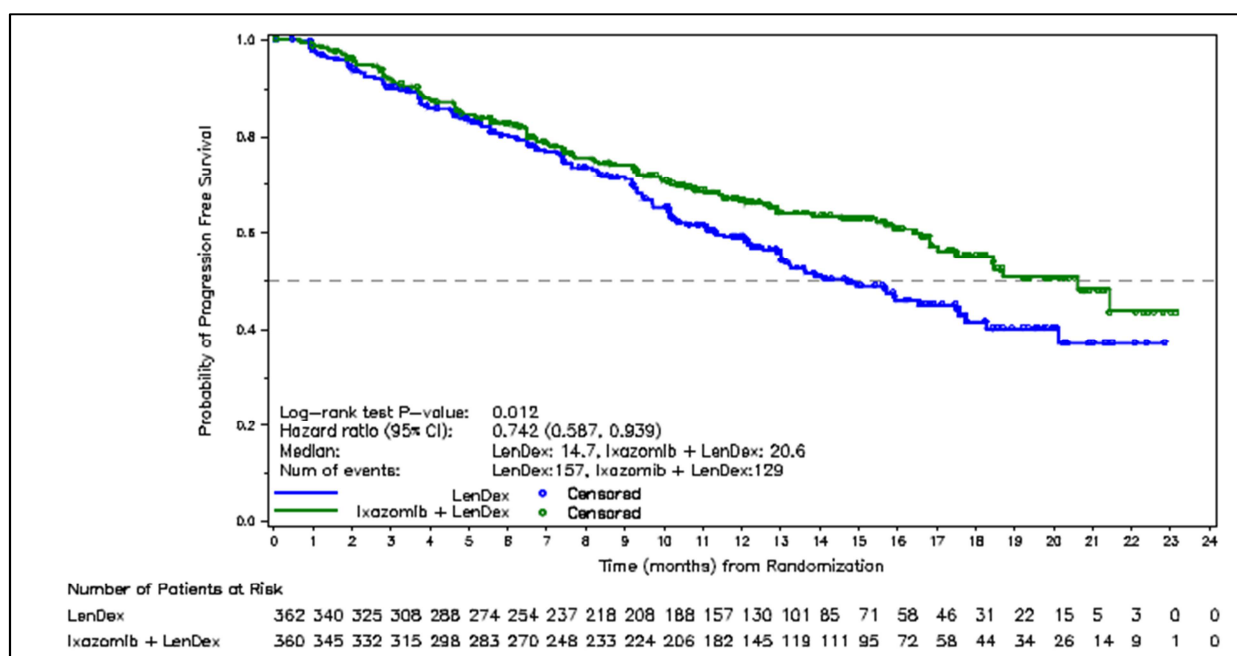
L'analyse finale de la survie sans progression a été réalisée le 30 octobre 2014.

Selon le comité indépendant de relecture, à cette date, à l'issue d'un 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 un gain absolu de 5,9 mois en faveur du groupe ixazomib/LenDex (HR=0,742 ; IC_{95 %} [0,587 ; 0,939] ; p=0,012).

Selon l'évaluation réalisée par les investigateurs, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la médiane de survie sans progression : HR = 0,827 [0,653 ; 1,047].

Il est à noter qu'une analyse de la survie sans progression à la seconde analyse intermédiaire (date du 12 juillet 2015) a été réalisée à la demande de la Food And Drug Administration (FDA). Les résultats de cette analyse sont renseignés dans la figure 3 ainsi que dans le tableau 3.

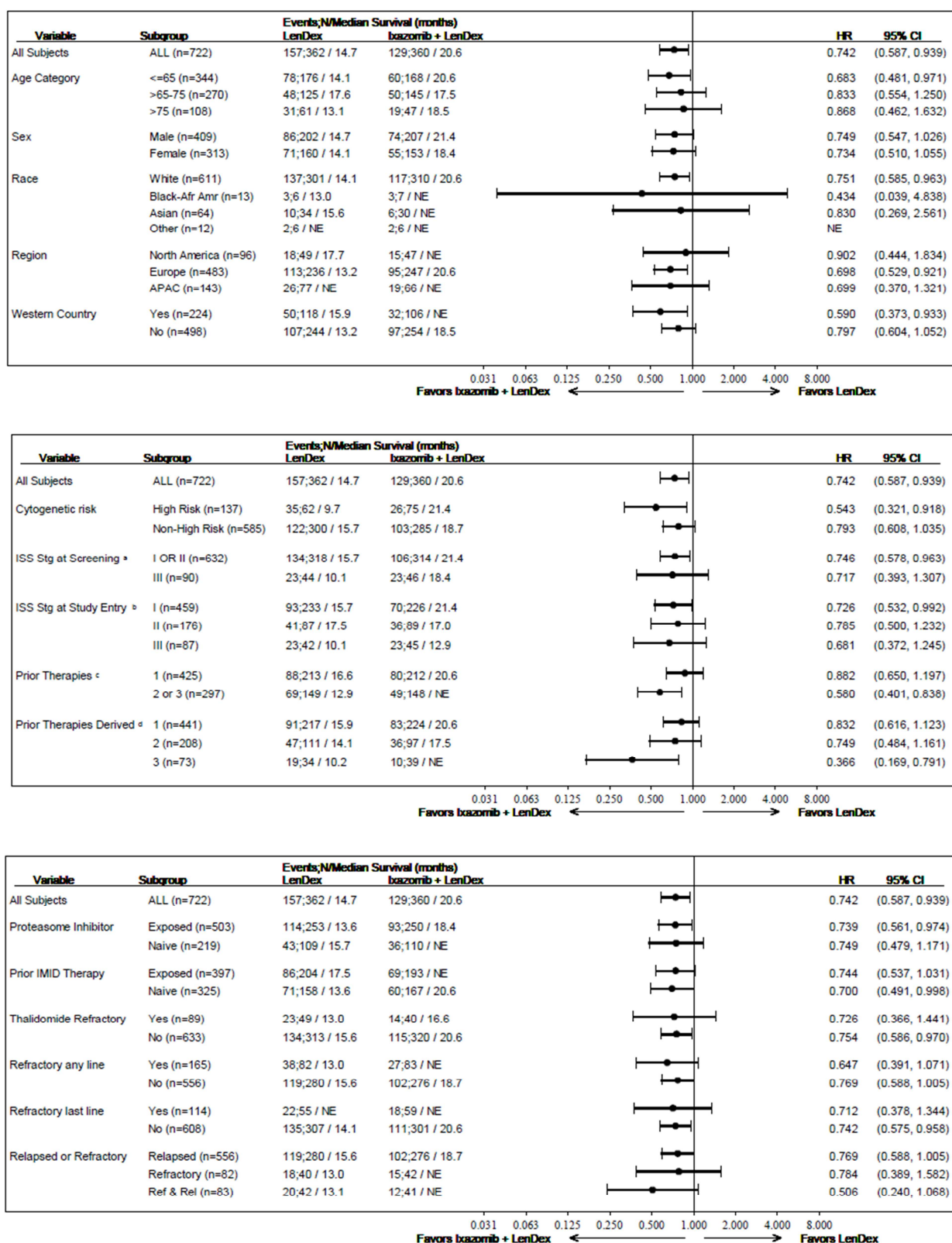
Figure 1. Résultats sur le critère de jugement principal à l'analyse finale du 30 octobre 2014 : courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression (population ITT)

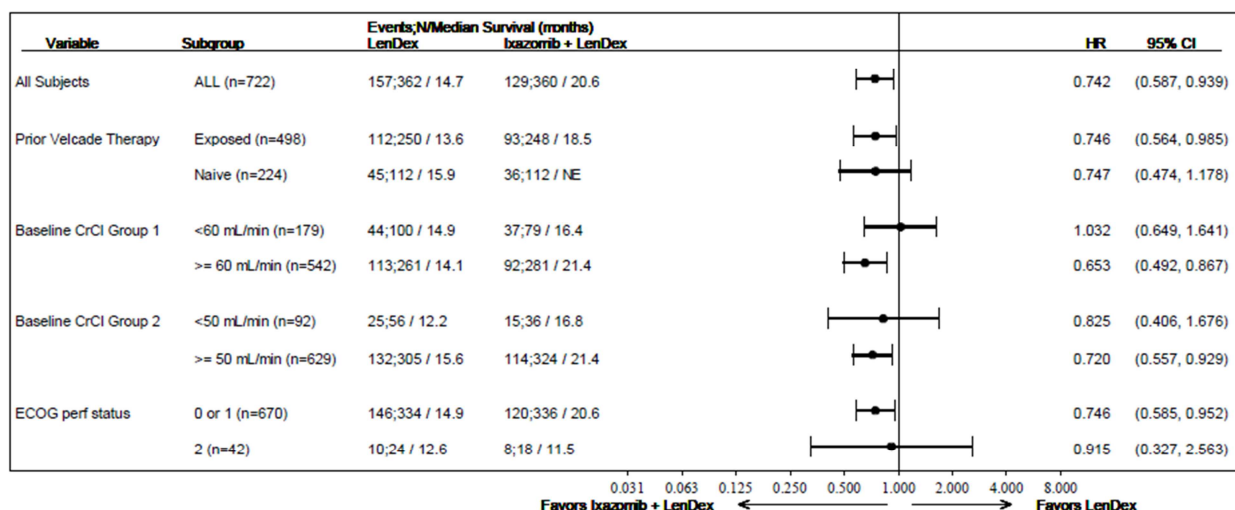


Analyse en sous-groupes

Les données de survie sans progression issues des analyses en sous-groupes selon les différents facteurs de stratification, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans la figure 2.

Figure 2 : Survie sans progression dans les sous-groupes à l'analyse finale du 30 octobre 2014





Critères de jugement secondaires

Lors de la première et de la seconde analyse intermédiaire (réalisées respectivement le 30 octobre 2014 et le 12 juillet 2015) seulement 22 % (107/486) et 35 % (171/486) respectivement des événements pré-spécifiés requis pour l'analyse finale de la survie globale ont été reportés et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les 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.

A la date du 12 juillet 2015, la significativité de la survie globale n'ayant pu être déterminée entre les deux groupes lors de l'analyse intermédiaire, la séquence d'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires prévue n'a pas été évaluée. Par conséquent, les résultats des autres critères secondaires ne sont présentés qu'à titre descriptif (cf. Tableau 3).

Tableau 3. Résultats de l'étude TOURMALINE-MM1 sur les critères de jugement (population ITT)

	Groupe placebo/LenDex N=362	Groupe ixazomib/LenDex N=360	Valeur de p	HR [IC95%]
Critère de jugement principal : survie sans progression				
Analyse finale du 30 octobre 2014				
Médiane de survie sans progression (issue du comité indépendant de relecture) (mois), n [IC95%]	14,7 [12,91 ; 17,58]	20,6 [17,02 ; NE]	p=0,012**	HR = 0,742* [0,587 ; 0,939]
Médiane de survie sans progression (issue de l'investigateur) (mois), n [IC95%]	16,2 [13,86 ; 18,96]	19,6 [17,25 ; NE]	p=0,113**	HR = 0,827* [0,653 ; 1,047]
Analyse non inférentielle du 12 juillet 2015^s				
Médiane de survie sans progression (issue du comité indépendant de relecture) (mois), n [IC95%]	15,9 [13,21 ; 18,83]	20,0 [17,97 ; 23,43]		HR = 0,818* [0,666 ; 1,004]
Médiane de survie sans progression (issue de l'investigateur) (mois), n [IC95%]	17,7 [15,44 ; 21,22]	19,7 [17,71 ; 26,94]		HR = 0,861*
Critère de jugement secondaire: survie globale				
Analyse intermédiaire du 30 octobre 2014				
Patients décédés (survie globale), n (%)	56 (15)	51 (14)	p=0,586**	HR=0,900* [0,615 ; 1,316]
Médiane de survie globale (mois), n	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		

Analyse intermédiaire du 12 juillet 2015				
Patients décédés (survie globale), <i>n</i> (%)	90 (25)	81 (23)	p=0,359**	HR = 0,868* [0,642 ; 1,175]
Médiane de survie globale (mois), <i>n</i>	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]		
Autres critères de jugement secondaires (analyse intermédiaire du 12 juillet 2015)				
Taux de réponse globale, <i>n</i> (%)	265 (73,2)	283 (78,6)		OR = 1,35***
Dont réponse complète	37 (10,2)	53 (14,7)		OR = 1,52***
Dont très bonne réponse partielle	122 (33,7)	132 (36,7)		
Dont réponse partielle	228 (63,0)	230 (63,9)		
Dont maladie stable	53 (14,6)	37 (10,3)		
Dont maladie en progression	21 (5,8)	17 (4,7)		
Temps jusqu'à progression (mois), médiane	17,6	22,4		HR=0,792*
Dont nombre d'événements de progression	180	158		
Durée médiane de réponse (mois), <i>n</i> [IC95%]	21,7 [17,77 ; NE]	26,0 [22,51 ; NE]		

* hazard ratio basé sur un modèle de régression stratifiée de Cox ajusté selon le nombre de ligne de traitements antérieurs, l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome et le stade ISS

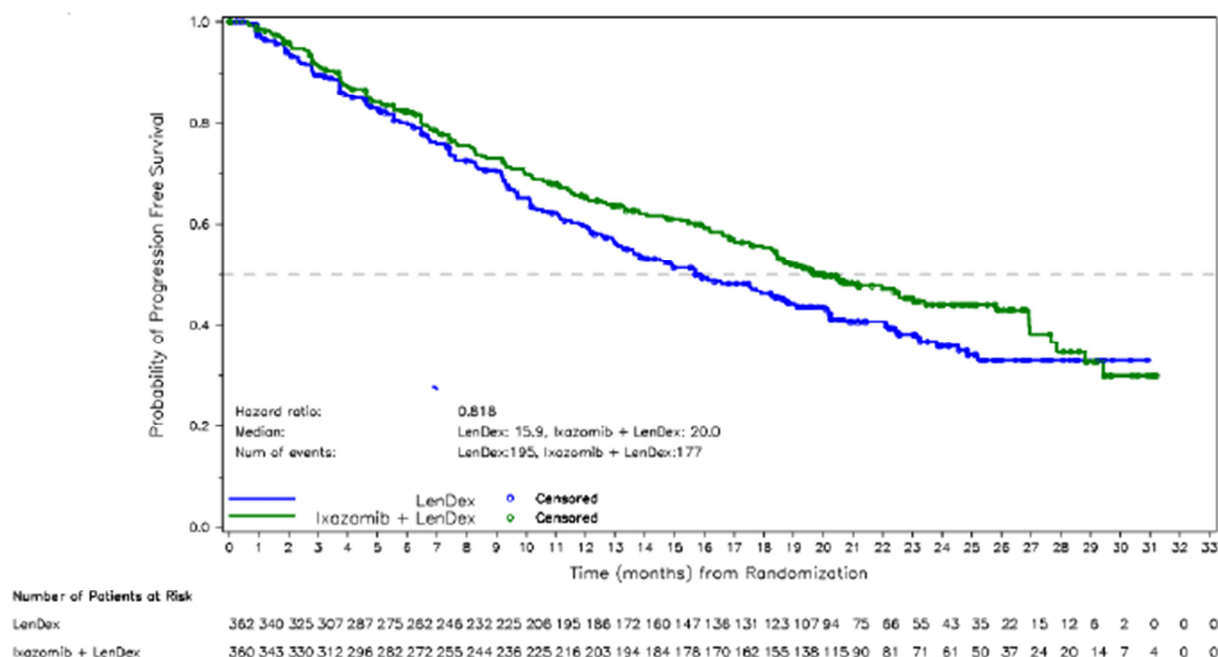
**test du log-rank stratifié et ajusté selon le nombre de ligne de traitements antérieurs, l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome et le stade ISS

*** Odds ratio basé sur un modèle de régression stratifiée ajusté selon le nombre de ligne de traitements antérieurs, l'exposition antérieure à un inhibiteur du protéasome et le stade ISS

§ Analyse non inférentielle réalisée suite à la demande de la Food and Drug Administration (FDA).

NE : non estimable, [IC95%] : intervalle de confiance à 95%, HR : hazard ratio, OR : Odds ratio, NS : non significatif

Figure 3. Résultats sur le critère de jugement principal à l'analyse non inférentielle du 12 juillet 2015: courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression (population ITT)



8.1.2 Données de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine

Une cohorte de patients a inclus 115 patients à la date du 18 avril 2014 soit 6 mois avant la réalisation de l'analyse principale de l'étude TOURMALINE MM-1. Il s'agissait d'une analyse descriptive des patients inclus dans cette cohorte sans hypothèses statistiques effectuées au préalable pour le recueil de cet échantillon. Parmi les 115 patients inclus dans cette cohorte, 57 ont été dans le groupe ixazomib associé au lenalidomide et à la dexaméthasone (ixazomib/LenDex) et 58 dans le groupe placebo associé au lenalidomide et à la dexaméthasone (placebo/LenDex).

Les résultats de l'analyse de la survie sans progression ont suggéré une médiane de survie sans progression de 6,7 mois dans le groupe ixazomib/LenDex et de 4,0 mois dans le groupe placebo/LenDex.

Il a été observé à la date du 19 juillet 2016 21 décès dans le groupe ixazomib/LenDex et 36 décès dans le groupe placebo/LenDex.

Compte-tenu du caractère exploratoire de ces données, elles ne permettent donc pas de retenir une quelconque conclusion à propos de l'effet du traitement dans ce sous-groupe.

08.2 Qualité de vie

Les score de qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et MY-20) ont été globalement similaire 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.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude TOURMALINE-MM1

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable lié au traitement a été de 93 % dans les deux groupes ; les plus fréquents ont été :

- une diarrhée : 30 % dans le groupe ixazomib/LenDex versus 21 % dans le groupe placebo/LenDex,
- une neutropénie : 26 % versus 23 %,
- de la fatigue : 21 % versus 19 %,
- une thrombopénie : 21 % versus 9 %
- une constipation : 20 % versus 16 %,
- des nausées : 19 % versus 9 %,
- une anémie : 17 % versus 16 %,
- une neuropathie sensorielle périphérique : 16 % versus 13 %.
- des vomissements : 16 % versus 4 %
- des insomnies : 15 % versus 21 %
- des spasmes musculaires : 12% versus 19 %

Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : neutropénie (20 % des patients dans les deux groupes), thrombopénie (15 % dans le groupe ixazomib/LenDex versus 6 % dans le groupe placebo/LenDex) et anémie (9 % versus 13 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable grave a été de 47 % dans le groupe ixazomib/LenDex et 49 % dans le groupe placebo/LenDex. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été la pneumonie (7 % versus 9 %) et la pyrexie (3 % versus 4 %).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 17 % dans le groupe ixazomib/LenDex et de 14 % dans le groupe placebo/LenDex. Dans le groupe ixazomib/LenDex, les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les neuropathies sensorielles périphériques, les diarrhées et la fatigue (n>5).

8.3.2 Données de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine

Les données de tolérance sont similaires à celles de l'étude TOURMALINE MM-1 hormis une plus forte proportion d'effets indésirables liés au traitement de type hématologiques (thrombopénie : 33

% dans le bras ixazomib/LenDex versus 17 % dans le bras placebo/LenDex ; anémie : 25 % versus 34 %) et de type zona (21 % versus 3 %).

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis le PSUR couvrant la période du 20 novembre 2015 au 19 mai 2016. Environ 2 203 patients ont été exposés à NINLARO depuis le début de son développement clinique jusqu'au 27 mars 2016 et depuis sa commercialisation, 531 patients-années ont été exposés.

Au cours de la période, il n'y a pas eu de nouveau signal de tolérance susceptible de modifier le profil de tolérance de l'ixazomib.

Aucune mesure de minimisation du risque additionnelle aux mesures de routines n'a été proposée.

8.3.4 Résumé du profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) parmi 360 patients traités dans le groupe traité par NINLARO et le groupe traité par placebo dans le cadre de l'étude pivot étaient les suivants : diarrhée (42 % contre 36 %), constipation (34 % contre 25 %), thrombocytopénie (28 % contre 14 %), neuropathie périphérique (28 % contre 21 %), nausées (26 % contre 21 %), oedème périphérique (25 % contre 18 %), vomissements (22 % contre 11 %), et douleurs dorsales (21 % contre 16 %). Les événements indésirables graves rapportés chez ≥ 2 % des patients étaient les suivants : thrombocytopénie (2 %) et diarrhée (2 %). »

08.4 Plan de gestion des risques (PGR)

La spécialité NINLARO fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de l'ixazomib qui sont :

- Risques identifiés importants : thrombopénie, événements gastro-intestinaux graves (plus spécifiquement la nausée, le vomissement et la diarrhée), neuropathie périphérique
- Risques potentiels importants : événements dermatologiques graves, infections du zona, encéphalopathie réversible postérieure
- Information importante manquante : utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement, tolérance à long terme.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NINLARO dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur repose principalement sur les données issues d'une étude de phase III (TOURMALINE-MM1).

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 ISS¹⁴ 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 ; IC_{95 %} [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 (IC_{95 %} [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.

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).

L'impact sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Les données de suivi de TOURMALINE-MM1 dans la population chinoise ne permettent pas de retenir une quelconque conclusion à propos de l'effet du traitement dans ce sous-groupe compte-tenu de leur caractère exploratoire.

Au regard de l'ensemble de ces données, NINLARO ne permet pas de répondre au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Trois études de phase III sont en cours dans l'indication du myélome multiple :

- une étude évaluant l'association ixazomib versus placebo en association au protocole lénalidomide/dexaméthasone chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à la transplantation (TOURMALINE-MM2)
- une étude évaluant ixazomib versus placebo chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et ayant eu une transplantation autologue de cellules souches au préalable (TOURMALINE-MM3)
- une étude évaluant ixazomib versus placebo chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à la transplantation (TOURMALINE-MM4).

Une étude de phase III est en cours évaluant l'association ixazomib/dexaméthasone versus placebo/dexaméthasone ± melphalan (ou au choix, cyclophosphamide, thalidomide ou lenalidomide) dans l'indication de l'amylose systémique primaire réfractaire et/ou en rechute (TOURMALINE-AL1).

09 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.

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 la lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours¹². 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.

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.

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 presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ▮ NINLARO est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen compte tenu du niveau de preuve de la démonstration d'efficacité et le faible recul en termes de tolérance (Cf. chapitre 8.5).
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne et plus du myélome multiple.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale ou la qualité de vie par rapport aux alternatives disponibles,
- le mode d'administration par voie orale,

NINLARO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NINLARO est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, sous réserve d'une demande d'inscription sur la liste Sécurité Sociale, dans l'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. » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- 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),

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.

010.3 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.

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 %^{21,22} (soit 730 à 980 patients).

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 70 %²³ des patients, la population cible incidente de NINLARO serait de l'ordre de 2 735 à 2 910 patients par an dans cette indication.

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

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

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.

► Conditionnements

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

²¹ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

²² 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.

²³ Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 (175) : 66-76.

ANNEXE : DÉFINITION DES TYPES DE RÉPONSES SELON L'INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP

Critères de réponse selon l'IMWG

Critères 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 négative - 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 niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$) 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