



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 9 SEPTEMBRE 2020

*ixazomib*

**NINLARO dosage, forme pharmaceutique**

**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 ?

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou progression du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission, des circonstances de la rechute, de l'état général du patient et de ses comorbidités.

#### **Place du médicament**

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.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission.
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	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal,</li> <li>- des nouvelles données d'efficacité sur la survie globale, immatures, ne permettant pas de tirer de conclusions sur ce critère,</li> </ul> <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>
ISP	NINLARO (ixazomib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
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.
Recommandations	<p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission réévaluera NINLARO sur la base des données finales de survie globale dès que celles-ci seront disponibles.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique de NINLARO (ixazomib) à la demande de la Commission, dans l'indication de l'AMM à savoir 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 du 5 juillet 2017 portant sur l'inscription de NINLARO (ixazomib) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, la Commission avait octroyé à NINLARO (ixazomib) un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une absence 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. Dans cet avis, la Commission a également demandé à être destinataire des données de suivi de tolérance de NINLARO (ixazomib) à moyen et long terme issues notamment de la pharmacovigilance et du plan de gestion des risques dans un délai de 2 ans (objet de la présente demande de réévaluation).

Par la suite, NINLARO (ixazomib) a reçu un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM (avis de la Commission du 22 novembre 2017).

Il est à noter que la place dans la stratégie thérapeutique et la population cible de NINLARO (ixazomib) ont été actualisées par la Commission dans un avis du 21 février 2018.

Pour rappel NINLARO (ixazomib) a obtenu une AMM conditionnelle le 22 novembre 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. L'AMM est conditionnée à la réalisation de quatre études :

- étude de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine
- 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 (cf. rubrique 8.6).

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 actuellement le seul inhibiteur réversible du protéasome administré par voie orale à être indiqué dans le traitement du myélome multiple.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

**« 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

Le myélome multiple est une hémopathie maligne rare, due à la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig 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 d'une MGUS vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Le diagnostic est posé sur la présence de deux critères : Ig monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration, et plasmocytose médullaire  $\geq 10$  %, et confirmé à l'aide d'un myélogramme par ponction médullaire, qui permet de détecter l'infiltration plasmocytaire quantitativement et qualitativement anormale. Un bilan d'imagerie est nécessaire pour évaluer l'atteinte osseuse. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans.<sup>1</sup>

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.<sup>2</sup> Avant l'arrivée des nouveaux traitements, la survie des patients à 5 ans était inférieure à 50 %.<sup>3,3</sup> Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.<sup>4</sup>

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 il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)<sup>5</sup> nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.<sup>6,7</sup>

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne 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 augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.<sup>8</sup>

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie.<sup>9</sup> La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission, des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général du patient et de ses comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO) ou le carfilzomib (KYPROLIS), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone. Le pomalidomide (IMNOVID) peut également être utilisé en association à une bithérapie par bortézomib / dexaméthasone chez des patients adultes atteints

<sup>1</sup> HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

<sup>2</sup> Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome> (consulté le 08/01/2020)

<sup>3</sup> R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

<sup>4</sup> Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

<sup>5</sup> 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 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

<sup>6</sup> Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 4):iv52-iv61.

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Institute. Multiple Myeloma. Featured Updates to the NCCN Guidelines. Version 3, 2018 <http://www.nccn.org/content/16/1/11.full.pdf+html>

<sup>8</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008; 111: 2521-6

<sup>9</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/01/2020)

d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide<sup>10,11,12,13</sup>. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénalidomide/dexaméthasone (Rd). KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd<sup>14</sup>.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne 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 lignes ultérieures<sup>15</sup>. FARYDAK (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.<sup>16</sup> Enfin, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie représente également une option chez les patients en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. Néanmoins, son utilisation plus précoce en 2<sup>ème</sup> ligne en association à un inhibiteur du protéasome ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.<sup>17</sup>

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.

**Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en 2<sup>ème</sup> ligne et plus, le besoin est partiellement couvert. Il subsiste néanmoins un besoin pour de nouveaux traitements permettant de prolonger la survie des patients tout en améliorant leur qualité de vie.**

---

<sup>10</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 19 février 2020 pour l'inscription de IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide.

<sup>11</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 février 2018 pour l'inscription de DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>12</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 5 juillet 2017 et du 21 février 2018 pour l'inscription de NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 février 2018 pour l'inscription de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>14</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 19 février 2020 pour la réévaluation de IMNOVID 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.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 13 avril 2016 pour l'inscription de FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22 novembre 2017 pour l'inscription de DARZALEX en monothérapie, chez les patients pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NINLARO (ixazomib), en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, sont les traitements utilisés chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2<sup>ème</sup> ligne et plus).

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>A partir de la 2<sup>ème</sup> ligne</b>						
<b>VELCADE (bortézomib)</b> Janssen-Cilag  <b>et génériques</b>	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.	02/03/2016 (Réévaluation)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u>  ( <u>Insuffisant</u> en association à la doxorubicine liposomale pégylée)	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 3 <sup>ème</sup> 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 (ASMR V) 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 (coll)
<b>REVLIMID (lénalidomide)</b> Celgene	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.	06/06/2012 (Réévaluation)	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	Oui (coll)

					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'ASMR modérée (niveau III) 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.	
<b>KYPROLIS (carfilzomib) Amgen SAS</b>	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.	21/02/2018 (Réévaluation)	Important	Compte tenu de : - de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide+dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois, - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois, - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3), la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité 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.	Oui (coll)
		Kyprolis 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	Compte tenu : - de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois), - d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]), - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %,	Oui (coll)

					la Commission considère que KYPROLIS en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	
<b>DARZALEX (daratumumab)</b> <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Inscription)	Important	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, 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 dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.	Oui (coll)
<b>IMNOVID (pomalidomide)</b> <i>Celgene</i>	Non	IMNOVID est indiqué, 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	Compte tenu de : - la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide, - sans toutefois de gain démontré sur la survie globale, - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, - et du besoin médical partiellement couvert, la Commission considère que IMNOVID, 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, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.	Non
<b>A partir de la 3<sup>ème</sup> ligne</b>						
<b>IMNOVID (pomalidomide)</b> <i>Celgene</i>	Non	IMNOVID est indiqué, 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	19/02/2020 (Réévaluation)	Important	Compte tenu : - des données disponibles avec IMNOVID en association avec la dexaméthasone issues de l'étude pivot MM-003, déjà évaluées par la Commission, montrant un gain modeste en termes d'efficacité notamment sur la survie sans progression, par rapport à un comparateur [dexaméthasone à forte dose] devenu non cliniquement pertinent,	Oui (coll)



		progressé pendant le dernier traitement.			<ul style="list-style-type: none"> <li>- des nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle, non comparative (étude MIROIR), qui suggère une cohérence des résultats avec ceux de l'étude pivot MM-003 en termes de survie sans progression sous IMNOVID en association avec la dexaméthasone,</li> <li>- de l'absence de donnée comparative versus les autres traitements désormais disponibles en troisième ligne,</li> <li>- de la non transposabilité des résultats de l'étude de phase III MM-003 et de l'étude MIROIR aux patients traités selon la prise en charge actuelle en raison de l'évolution récente de la stratégie thérapeutique du myélome multiple,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert en troisième ligne avec l'intégration de nouveaux médicaments, la Commission considère qu'IMNOVID (pomalidomide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de 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.</li> </ul>	
<b>FARYDAK</b> (panobinostat) <i>Novartis Pharma</i>	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.	13/04/2016 (Inscription)	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 (ASMR V) 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
<b>DARZALEX</b> (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Darzalex 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	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II,</li> <li>- de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne,</li> </ul> la Commission considère que Darzalex en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	Oui (Coll)

\*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité EMPLICITI (élotuzumab), anticorps monoclonal anti-SLAMF7, qui 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 une ligne de traitement, 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. » Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent d'IMNOVID (pomalidomide), néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a jamais évalué dans aucune de ses indications.

La spécialité SARCLISA (isatuximab), anticorps monoclonal anti-CD38, dispose également d'une AMM européenne depuis le 02/06/2020 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 (IP), et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. Une ATU de cohorte a été octroyée pour cette spécialité le 23/12/2019. Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de NINLARO (ixazomib), néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.

Une ATU de cohorte a été octroyée à BELANTAMAB MAFODOTIN (belantamab mafodotin) le 23/04/2020, anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique (mcMMAF), en monothérapie dans le traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, chez les patients adultes ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieurs comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un IP et un anticorps monoclonal anti-CD38, dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de NINLARO (ixazomib), néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.

A noter que les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute.<sup>1,18,19</sup> Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de NINLARO (ixazomib) sont les médicaments cités dans le tableau (déjà évalués par la Commission), les spécialités EMPLICITI (élotuzumab) et SARCLISA (isatuximab) (disposant d'une AMM mais non encore évaluées par la Commission) et BELANTAMAB MAFODOTIN (belantamab mafodotin) (ATU de cohorte), ainsi que l'autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.**

<sup>18</sup> Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007; 110: 3557-3560.

<sup>19</sup> Weber D, Dimopoulos M, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 ; 357 :2133-42.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	5 juillet 2017 (Inscription collectivités)
<b>Indication</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>SMR</b> (libellé)	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- 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),</li> </ul> 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.
<b>Etudes demandées</b>	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.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22 novembre 2017 (Inscription Sécurité Sociale)
<b>Indication</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>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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,</li> <li>- 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),</li> </ul> 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.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21 février 2018 (Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible)
<b>Indication</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>Place dans la stratégie thérapeutique</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.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de NINLARO (ixazomib) repose sur des résultats actualisés (3<sup>ème</sup> analyse intermédiaire) de l'étude pivot TOURMALINE-MM1, qui est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, versus placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (LenDex) chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaires et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Le laboratoire a également déposé les résultats de l'étude de phase III TOURMALINE-MM3 qui ne seront pas détaillées car cette étude a été réalisée dans une population différente de celle de l'AMM (patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué en traitement d'entretien post greffe de cellules souches hématopoïétiques. cf. rubrique 8.6 pour plus de détails sur l'étude).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1.1 Rappel des principaux résultats d'efficacité de l'étude TOURMALINE-MM1 (déjà évalués par la Commission)

La demande d'inscription de NINLARO (ixazomib) dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur a reposé principalement sur les données issues d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (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 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.

#### **8.1.1.2 Nouvelles données d'efficacité issues de l'étude TOURMALINE-MM1**

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, ont été observés, 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.

## **08.2 Qualité de vie**

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

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### **8.3.1.1 Rappel des principaux résultats de tolérance de l'étude TOURMALINE-MM1 (déjà évalués par la Commission)**

Lors de l'analyse en date du 12 juillet 2015 (deuxième analyse intermédiaire), après un suivi médian de 23 mois, 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  $\geq 3$  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).

#### **8.3.1.2 Nouvelles données de tolérance issues de l'étude TOURMALINE-MM1**

Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues de l'analyse intermédiaire de l'étude TOURMALINE-MM1 à la date du 25 octobre 2017, après un suivi médian de près de 50 mois. Le nombre médian de cycles de traitement reçus par les patients a été de 18 cycles (1-63) dans le groupe ixazomib et 16 cycles (1-63) et dans le groupe placebo.

A cette date, 358/361 patients (99%) du groupe ixazomib et 357/359 patients (99%) du groupe placebo ont rapporté un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe ixazomib versus le groupe placebo ont été :

- une diarrhée : 52 % versus 42 %,
- une constipation : 35% versus 27%,
- une anémie : 33% versus 30%,
- de la fatigue : 31% versus 28%,
- une neutropénie : 30% % versus 27 %,
- une thrombopénie : 28 % versus 13 %.

Un EI de grade  $\geq 3$  a été rapporté chez 287/361 patients (80%) du groupe ixazomib et 263/359 patients (73%) du groupe placebo, principalement d'ordre hématologique : des neutropénies (23% versus 22%), des anémies (11% versus 15%) et des thrombopénies (16% versus 7%).

Un EI grave a été rapporté chez 196/361 patients (54%) du groupe ixazomib et 196/359 patients (55%) du groupe placebo. Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été la pneumonie (11% versus 12%) et la pyrexie (3% versus 5%).

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. Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) (version du 1<sup>er</sup> août 2019)

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

Depuis le dernier examen, les modifications suivantes ont été apportées au PGR :

- Le risque de « thrombopénie » a été retiré des risques importants identifiés et le risque « hémorragie sévère » a été ajoutée dans les risques importants potentiels.
- L'« utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement » a été retirée des informations manquantes et la « toxicité embryo-fœtale et développementale » a été ajoutée aux risques importants potentiels.

Ces adaptations du PGR font suite à une mise à jour du *Guideline on good pharmacovigilance practices [GVP], Module 5* de l'EMA.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

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.

## 08.4 Données d'utilisation

Les données de prescription (d'après une requête effectuée par la HAS, source : DCIRS, données exhaustives des remboursements en ville sur la période 01/01/2018-31/12/2019) indiquent que 635 patients uniques ont été traités par NINLARO (ixazomib) en 2018 et 1432 patients uniques en 2019.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NINLARO (ixazomib) dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur a reposé principalement sur les données issues d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (TOURMALINE-MM1) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (LenDex) chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaires et ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Lors du premier examen de NINLARO (ixazomib) en vue de son inscription au remboursement, le caractère peu robuste de la différence observée en termes de survie sans progression en faveur de NINLARO (ixazomib) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, avait été souligné par la Commission. En effet une différence absolue de + 5,9 mois, avec un suivi médian de près de 15 mois, avait été observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture, cependant une absence de différence avait été observée selon l'évaluation effectuée par les investigateurs et lors d'une seconde analyse ultérieure, non prévue au protocole. Les données disponibles lors de ce premier examen indiquaient une absence de différence en termes de survie globale entre les deux groupes.

La Commission avait souligné que les données de tolérance étaient issues d'un suivi relativement court de l'étude TOURMALINE-MM1 (analyse principale avec un suivi médian d'environ un an). L'incidence des événements indésirables avait été similaire entre les groupes lors de la seconde analyse intermédiaire, cependant une toxicité plus importante avait 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).

Pour cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats de la troisième analyse intermédiaire d'efficacité et de tolérance prévue au protocole.

#### ► **Efficacité (dont qualité de vie)**

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.

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

#### ► **Tolérance**

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.

#### ► **Discussion**

En termes d'efficacité, la troisième analyse intermédiaire n'a pas permis de mettre en évidence de différence en termes de survie globale entre le groupe ixazomib et le groupe placebo. L'analyse finale pour la survie globale est attendue pour le second semestre 2020. Par ailleurs les nouvelles données de tolérance ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles, issues principalement de la troisième analyse intermédiaire 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 démontré.

En l'absence de nouvelle donnée, l'impact supplémentaire de NINLARO (ixazomib) sur la qualité de vie n'est à jour pas démontré. En conséquence, NINLARO (ixazomib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

## **08.6 Programme d'études**

- Etude TOURMALINE-MM2 (C16014) : étude multicentrique de phase III randomisée, réalisée en double aveugle comparant ixazomib + lénalidomide/dexaméthasone avec placebo + lénalidomide/dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligible à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (rapport final contenant les résultats de l'analyse de la survie sans progression attendu pour décembre 2017 initialement, puis repoussé à décembre 2020)
- Etude TOURMALINE-MM3 (C16019) : étude multicentrique de phase III randomisée, réalisée en double aveugle comparant l'ixazomib avec un placebo en traitement d'entretien chez des



patients atteints d'un myélome multiple après une GCSH. Le rapport final contenant les résultats de la dernière analyse de la survie sans progression a été soumis à l'EMA en décembre 2018. Un nouvel engagement a été requis par le CHMP en juillet 2019 : fournir les données additionnelles de SG et de SSP2 quand approximativement 200 décès seront survenus (rapport final pour décembre 2021).

- Etude NSMM-5001 (registre INSIGHT MM) : étude observationnelle internationale, prospective et non interventionnelle auprès de patients atteints d'un myélome multiple (premier rapport attendu pour décembre 2019).
- Etude TOURMALINE-MM4 (C16021) : étude multicentrique de phase III randomisée, réalisée en double aveugle, comparant l'ixazomib avec un placebo chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en traitement de maintenance pendant 24 mois (rapport final attendu pour 2020).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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 symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités<sup>6,7</sup>.

Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée ou non à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2017 intègrent la possibilité d'une ACSP jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général<sup>8</sup>. Après une autogreffe, le recours à un éventuel traitement de consolidation et d'entretien reste discuté ; un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) en monothérapie est en cours d'évaluation par la Commission.

En 2<sup>ème</sup> ligne, plusieurs options thérapeutiques sont disponibles. Le choix du traitement dépend notamment de l'âge, du type de traitements antérieurs et de la réponse obtenue, de la disponibilité des CSP, de l'état général du patient et de ses comorbidités. Si la durée de première réponse est élevée avec une rechute tardive, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé. Ces dernières années, de nouveaux médicaments ont intégré la stratégie thérapeutique en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus, tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO) ou le carfilzomib (KYPROLIS), en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone<sup>11,12,13</sup>. Le pomalidomide (IMNOVID) peut également être utilisé en association à une bithérapie par bortézomib / dexaméthasone chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur incluant le lénalidomide<sup>10</sup>. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénalidomide/dexaméthasone (Rd). A ce jour, KYPROLIS 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. KYPROLIS en association à la dexaméthasone (en bithérapie) est également une option de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus (gain en survie sans progression de 9,3 mois par rapport au protocole Vd).<sup>14</sup>

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne 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 lignes ultérieures<sup>15</sup>. FARYDAK (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<sup>16</sup>. Enfin, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. Néanmoins, son utilisation plus précoce en 2<sup>ème</sup> ligne en association à un inhibiteur du protéasome ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures<sup>17</sup>.

Au-delà de 3 lignes de traitement, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

#### **Place de NINLARO 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.

## **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 maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ NINLARO (ixazomib) est un traitement du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen compte tenu du niveau de preuve de la démonstration d'efficacité (cf. paragraphe 8.5).
- ▶ Il existe des alternatives (cf. paragraphe 5).
- ▶ 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 (cf. paragraphe 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 sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NINLARO 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 « 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 » et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- 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,

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.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

### ► Autres demandes

La Commission réévaluera NINLARO sur la base des données finales de survie globale dès que celles-ci seront disponibles.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 9 septembre 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>NINLARO 4 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 777 2 6) <u>NINLARO 3 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 777 1 9) <u>NINLARO 2,3 mg, gélule</u> Boîte de 3 gélules (CIP : 34009 300 776 9 6)
<b>Demandeur</b>	TAKEDA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 22 novembre 2016 (procédure centralisée) AMM conditionnelle avec obligation de mener à son terme 4 études : <ul style="list-style-type: none"><li>- étude de suivi de TOURMALINE-MM1 en Chine</li><li>- étude TOURMALINE-MM2</li><li>- étude TOURMALINE-MM3</li><li>- étude NSMM-5001</li></ul> Plan de Gestion des Risques européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (27 septembre 2011, confirmé le 6 octobre 2016), ATU nominatives d'octobre 2016 à mai 2017 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01XX50