

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**NINLARO (ixazomib), antinéoplasique**

Intérêt clinique important en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple après au moins une ligne de traitement mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone

L'essentiel

- NINLARO a l'AMM en association au lénalidomide et à la dexaméthasone à partir de la 2^e ligne dans le traitement du myélome multiple.
- Les résultats d'une étude avec un caractère peu robuste du critère de jugement principal (survie sans progression) ne montrent pas d'avantage clinique de NINLARO associé au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone.

Stratégie thérapeutique

- 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 (CSP). Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté.
- Il n'existe pas de traitement standard de la 1^e rechute du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, 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 (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immunomodulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association à la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Le carfilzomib associé au lénalidomide et à la dexaméthasone est également à privilégier par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, chez les adultes ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur. Ce traitement nécessite une surveillance de la fonction cardiaque, en particulier chez les patients ayant déjà des affections cardiaques.
- A partir de la 2^e rechute, le choix dépend des mêmes paramètres, en particulier de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. Des combinaisons incluant les immunomodulateurs (lénalidomide ou thalidomide), 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. Le pomalidomide est une alternative, chez les patients ayant déjà été traités par bortézomib et lénalidomide. 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.
- Deux médicaments ont l'AMM dans le traitement du myélome multiple chez les adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur :
 - DARZALEX (daratumumab) en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone ;
 - KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone.

DARZALEX a également l'AMM en monothérapie, 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 et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, correspondant à la troisième ligne de traitement.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

NINLARO, associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de 2^e ligne chez d'adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double-aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone (ixazomib/LenDex) versus placebo/lénalidomide/dexaméthasone (placebo/LenDex) chez 722 patients atteints de myélome multiple ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement et traités jusqu'à progression de la maladie.

Lors de l'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal) 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 ; IC_{95 %} [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]. De plus, dans une analyse supplémentaire, non prévue au protocole, de la survie sans progression sur un suivi plus long (environ 9 mois supplémentaires), il a été observé une absence de différence significative sur la survie sans progression.

- Les données de tolérance après un suivi médian d'environ un an ont objectivé un pourcentage d'événements indésirables liés au traitement similaire entre les groupes (93 %). Une toxicité plus importante a été rapportée dans le groupe ixazomib/LenDex en termes de troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements), hématologiques (thrombopénie notamment), neurologiques (neuropathie périphérique) et cutanés (rash).
- Les scores de qualité de vie (EORTC QLQ-30 et MY-20) ont été globalement similaires entre les 2 groupes.

Conditions particulières de prescription

- 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NINLARO est important.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base des avis de la Commission de la transparence du 5 juillet 2017, 22 novembre 2017 et 21 février 2018 (CT-15988, CT-16587 et CT-16714) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »