

NINLARO^{MC} – Myélome multiple

JUIN 2017

Marque de commerce : Ninlaro

Dénomination commune : Ixazomib (citrate d')

Fabricant : Takeda

Forme : Capsule

Teneurs : 2,3 mg, 3 mg et 4 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Ninlaro^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du myélome multiple récidivant, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

À l'intention du public

Ninlaro^{MC} est utilisé pour traiter le myélome multiple, un cancer du sang. Sans traitement, les patients atteints de cette maladie ont une espérance de vie de moins de 5 ans. Les traitements pharmacologiques actuellement offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients; aucun ne permet de guérir.

Ninlaro^{MC} est donné en même temps que Revlimid^{MC} et la dexaméthasone chez les patients dont la maladie a récidivé à la suite d'une à trois thérapies, pouvant inclure la greffe. Actuellement, lors d'une récurrence, les patients peuvent recevoir l'association Revlimid^{MC}/dexaméthasone ou une combinaison de médicaments qui comprend Velcade^{MC}.

Une étude de bonne qualité a servi à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Ninlaro^{MC} en association avec Revlimid^{MC} et la dexaméthasone. Les résultats de l'analyse principale indiquent que l'ajout de Ninlaro^{MC} à ces deux médicaments retarde la progression de la maladie d'environ 5,9 mois. Toutefois, les résultats de 3 analyses supplémentaires ne sont pas parvenus à démontrer qu'il prolonge la survie sans progression. Par conséquent, l'ampleur de l'effet de ce traitement est très incertaine et on ne peut déterminer si elle est cliniquement significative. De plus, on ne sait pas, pour le moment, si cette thérapie prolonge la vie des patients. Finalement, l'ajout de Ninlaro^{MC} à l'association Revlimid^{MC}/dexaméthasone ne semble pas améliorer ou détériorer la qualité de vie des patients. En conséquence, en raison des doutes soulevés concernant son efficacité, l'INESSS n'est pas en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique de Ninlaro^{MC} et recommande donc au ministre de ne pas l'inscrire.

Ainsi, puisque la valeur thérapeutique de Ninlaro^{MC} n'est pas reconnue, les quatre autres aspects prévus par la loi (justesse du prix, rapport entre le coût et l'efficacité du traitement, conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé ainsi qu'opportunité de l'inscription du médicament à la liste, en regard de l'objet du régime général) n'ont pas été évalués.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Évaluation

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI), en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus par la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome de deuxième génération, sélectif et réversible. Il agit en bloquant l'activité du protéasome, un complexe cellulaire impliqué principalement dans la dégradation et l'élimination des protéines inutiles, anormales ou endommagées, qui peuvent s'accumuler dans la cellule. L'inhibition du protéasome perturbe le fonctionnement normal des cellules et plus particulièrement celui des cellules tumorales, ce qui mène à leur mort par apoptose.

Il est administré par voie orale et est indiqué « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant qui ont reçu au moins un traitement antérieur ». Il s'agit de la première évaluation de Ninlaro^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le myélome multiple est un cancer hématologique de la moelle osseuse qui affecte les plasmocytes responsables de la sécrétion d'anticorps et de la réponse immunitaire. Il s'agit d'une maladie évolutive grave, pour laquelle la guérison est rare. Il représente la deuxième hémopathie la plus répandue (10 % à 15 %) après le lymphome non hodgkinien (Steele 2013). Au Québec, en 2016, il est estimé qu'environ 660 nouveaux cas de myélome multiple ont été diagnostiqués et que 370 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Le myélome multiple touche davantage les hommes que les femmes et sa fréquence augmente avec l'âge. La survie médiane est estimée entre 6 ans et 8 ans (Offidani 2016, Richardson 2015, Schlafer 2017).

En première intention, le traitement du myélome multiple repose sur l'emploi du bortézomib (Velcade^{MC} et versions génériques), un inhibiteur du protéasome, en association avec le cyclophosphamide et la dexaméthasone (CyBorD), qui peut être suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, peu de patients sont admissibles à l'autogreffe, en raison de leur âge ou de la présence de comorbidité. Chez ces patients, le bortézomib ou la thalidomide (Thalomid^{MC}), administrés en association avec le melphalan (Alkeran^{MC}) et la prednisone, sont aussi des options de traitement. À la progression de la maladie, le lénalidomide (Revlimid^{MC}) combiné à la dexaméthasone constitue le traitement standard. Si la durée de la première rémission est suffisamment longue, le protocole CyBorD peut également être une option. Le pomalidomide (Pomalyst^{MC}), administré en association avec la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

dexaméthasone, constitue une option pour le traitement de troisième intention ou plus du myélome multiple.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016, FDA 2016) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude TOURMALINE-MM1 est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone à celles de l'association lénalidomide/dexaméthasone. Elle a été réalisée chez 722 adultes atteints d'un myélome multiple récidivant ou réfractaire, ayant reçu un à trois traitements. Ceux-ci présentaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 à 2 et une maladie mesurable. Les sujets ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, une neuropathie périphérique de grade 1 accompagnée de douleur ou de grade 2 ou plus au cours des 14 jours précédant la répartition aléatoire, ou une maladie réfractaire au bortézomib ou au lénalidomide, étaient exclus. Une thromboprophylaxie était administrée à tous les participants. La répartition aléatoire a été effectuée selon un ratio 1:1 et par stratification selon le nombre de traitements antérieurs, l'exposition à un inhibiteur du protéasome et le stade du myélome selon l'*International Staging System* (ISS).

L'ixazomib, ou le placebo, le lénalidomide et la dexaméthasone étaient administrés par voie orale à raison d'une dose respective de 4 mg aux jours 1, 8 et 15, de 25 mg aux jours 1 à 21 et de 40 mg aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être réduite. Notons qu'une dose quotidienne initiale de 10 mg de lénalidomide était administrée aux patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée (≥ 30 ml/min à < 60 ml/min). À la progression de la maladie, les patients du groupe comparateur ne pouvaient pas recevoir l'ixazomib.

L'objectif d'évaluation principal était la survie médiane sans progression évaluée par un comité indépendant. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour évaluer ce paramètre, lorsqu'environ 78 % du nombre total d'événements attendus (365 événements) étaient observés. La méthode de O'Brien Fleming a été utilisée afin d'ajuster les seuils de signification statistique pour les analyses de la survie sans progression. En présence d'une supériorité avérée, l'évaluation des principaux objectifs secondaires était effectuée selon une approche hiérarchisée (survie globale puis survie globale chez les patients porteurs d'une mutation del17p). Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont présentés au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016, FDA 2016)

Paramètre d'efficacité	Ixazomib/ lénalidomide/ dexaméthasone (n = 360)	Lénalidomide/ dexaméthasone (n = 362)	RRI ^a (IC95 %) ou valeur p
PREMIÈRE ANALYSE (INTERMÉDIAIRE) : SUIVI MÉDIAN DE 14,7 MOIS			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	20,6 mois	14,7 mois	0,74 (0,59 à 0,94) p = 0,01 ^b
Survie médiane sans progression selon les investigateurs ^c	19,6 mois	16,2 mois	0,83 (0,65 à 1,05) p = 0,11
Survie médiane globale ^c	Non atteinte	Non atteinte	0,9 (0,62 à 1,32)
Survie estimée à 18 mois	83 %	80 %	n.d.
Réponse tumorale objective ^d	78 %	72 %	p = 0,04
Réponse complète ^e	12 %	7 %	p = 0,02
Durée médiane de la réponse	20,5 mois	15,0 mois	n.d.
Délai médian avant la progression	21,4 mois	15,7 mois	0,71 (0,56 à 0,91) p = 0,007
DEUXIÈME ANALYSE^f : SUIVI MÉDIAN DE 23,0 MOIS			
Survie médiane sans progression selon le comité indépendant	20,0 mois	15,9 mois	0,82 (0,67 à 1,00) p = 0,0548 ^c
Survie médiane sans progression selon les investigateurs ^c	19,7 mois	17,7 mois	0,86 (0,70 à 1,06) p = 0,16
Survie médiane globale ^c	Non atteinte	Non atteinte	0,87 (0,67 à 1,18) p = 0,36

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*).

b Les résultats obtenus ont atteint le seuil de significativité prédéfini de O'Brien-Fleming de 0,023.

c Ces données proviennent de la Food and Drug Agency (Ninlaro), 2016.

d Pourcentage de patients ayant obtenu au moins une réponse partielle déterminée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG, Rajkumar 2011).

e Pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète déterminée selon les critères de l'IMWG (Rajkumar).

f Le seuil de significativité étant atteint lors de la première analyse de survie sans progression, la deuxième analyse est exploratoire (non inférentielle).

n.d. non disponible.

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est d'un niveau de preuve élevé et elle est de bonne qualité méthodologique. Les risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont jugés faibles.
- L'étude TOURMALINE-MM1 inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement, l'insu semble avoir été préservé, les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, très peu d'entre eux ont été perdus de vue au suivi et peu de déviations importantes au protocole ont été observées (5 %). Notons que, bien que la stratification effectuée lors de la répartition aléatoire comporte des éléments jugés pertinents, l'INESSS est d'avis qu'elle aurait également dû inclure le risque cytogénétique.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci avaient un

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

âge médian de 66 ans, 94 % avaient un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1, 19 % présentaient des anomalies cytogénétiques à risque élevé et 36 % présentaient une maladie de stade II ou III selon les critères ISS. Environ 90 % des sujets avaient reçu 1 ou 2 traitements antérieurs, dont du bortézomib (69 %), de la thalidomide (45 %), du lénalidomide (12 %) et du carfilzomib (1 %). La majorité avait déjà eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (57 %).

- La plupart des patients avaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (75 % avec clairance de la créatinine sérique ≥ 60 ml/min), ce qui correspond à la pratique clinique. Mentionnons que 1 % des patients présentaient une insuffisance rénale grave (< 30 ml/min) et n'auraient pas dû être inclus dans l'étude.
- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie, ce qui appuie la validité externe.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé acceptable dans le contexte du traitement du myélome multiple récidivant.
- L'association lénalidomide/dexaméthasone est un traitement comparateur adéquat, car il s'agit d'une thérapie de deuxième intention couramment utilisée.
- L'absence de *crossover* conforte quant à la validité des données de survie globale.

Selon le devis de l'étude TOURMALINE-MM1, les résultats obtenus par le comité indépendant lors de l'analyse intermédiaire montrent la supériorité de l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone puisque le seuil de significativité prédéfini selon la méthode de O'Brien-Fleming a été atteint ($p < 0,023$). Ceux-ci indiquent que l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone prolonge la survie sans progression de 5,9 mois par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone. Cela correspond à une diminution de 26 % du risque de progression ou de décès. Par contre, l'évaluation menée par les investigateurs n'appuie pas celle du comité indépendant, car aucune différence significative entre les groupes n'y est détectée. Les résultats d'analyses de sous-groupes prédéfinis portent à croire que des bénéfices sur la survie sans progression en faveur de l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone sont observés dans la plupart des sous-groupes préplanifiés, notamment celui regroupant les patients ayant un risque cytogénétique élevé (21,4 mois contre 9,7 mois; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,54 [0,32 à 0,92]) et celui regroupant les patients ayant reçu au moins deux traitements préalables (■ mois contre ■ mois; RRI de ■; $p = \blacksquare$). Ces sous-analyses sont toutefois exploratoires et elles ont une faible puissance statistique. De plus, elles ont été réalisées sans protection contre l'inflation du risque alpha, ce qui limite leur interprétation et la portée des conclusions.

Les résultats obtenus lors de la deuxième analyse de la survie sans progression par le comité indépendant et par les investigateurs n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les groupes. De surcroît, les différences numériques observées entre les traitements sont réduites par rapport à celles de la première analyse. Bien que l'INESSS admette que l'objectif d'évaluation principal a été atteint lors de l'analyse intermédiaire et que la seconde analyse est exploratoire, l'analyse intermédiaire a été effectuée lorsque seulement 40 % des patients ayant participé à l'étude avaient subi une progression de la maladie. Notons qu'habituellement les paramètres principaux sont évalués plus tardivement, soit lorsqu'environ 60 % des patients de l'étude ont expérimenté l'événement préspecifié. Par conséquent, les résultats discordants entre l'analyse intermédiaire et la seconde analyse plus mature soulèvent un doute important quant à l'ampleur de l'effet du traitement. L'INESSS est d'avis que celle-ci ne peut être estimée de façon

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

fiable et le gain observé lors de la première analyse est possiblement surestimé. Ainsi, sa signification clinique est empreinte d'une très grande incertitude.

En ce qui concerne la survie globale, bien que les données soient immatures lors des deux analyses effectuées, aucune différence n'est observée entre les groupes et des données à plus long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre. Finalement, l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone semble permettre à davantage de patients d'obtenir une réponse tumorale objective, incluant une réponse complète, que l'association lénalidomide/dexaméthasone. La durée médiane de cette réponse semble également en faveur du triplet. Toutefois, une incertitude demeure sur ces paramètres secondaires, car les analyses ont été réalisées sans ajustement pour leur multiplicité.

Les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone, comparativement à l'association lénalidomide/dexaméthasone, sont la diarrhée (45 % contre 39 %), l'éruption cutanée (36 % contre 23 %), la constipation (35 % contre 26 %), les thrombocytopénies (31 % contre 16 %), l'œdème périphérique (28 % contre 20 %) et les neuropathies périphériques (27 % contre 22 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est légèrement supérieur dans le groupe recevant l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone (74 % contre 69 %); les thrombocytopénies (19 % contre 9 %), la diarrhée (6 % contre 3 %), l'éruption cutanée (5 % contre 2 %) et l'arythmie (5 % contre 3 %) sont les plus fréquents avec le triplet. La fréquence des abandons en raison des effets indésirables est également légèrement supérieure dans le groupe recevant l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone (17 % contre 14 %). L'INESSS considère que l'ajout de l'ixazomib au lénalidomide et à la dexaméthasone augmente quelque peu la toxicité, mais ce traitement apparaît généralement tolérable. La prise en charge des effets indésirables par une interruption du traitement ou une réduction de la dose permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Il est à noter que le profil de toxicité de l'association lénalidomide/dexaméthasone est bien connu en pratique.

Des données de qualité de vie sont également issues de l'étude TOURMALINE-MM1. Les questionnaires utilisés, soit les *Quality-of-life Questionnaire (QLQ) Core module 30 (C30)* et *Multiple Myeloma 20 items (MY20)* de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC), sont reconnus et validés. Notons qu'aucune information n'est disponible sur le nombre de patients ayant rempli les questionnaires à chacune des évaluations, ce qui limite la portée des résultats. Il ressort de cette analyse qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes quant au score de santé globale du questionnaire QLQ-C30 tout au long de l'étude. Les résultats obtenus au questionnaire QLQ-MY20 sont similaires. L'INESSS est d'avis qu'il est difficile de tirer des conclusions à partir de ces données fragmentaires. Néanmoins, celles-ci laissent croire que l'ajout de l'ixazomib à l'association lénalidomide/dexaméthasone ne semble pas provoquer une détérioration de la qualité de vie des patients.

Besoin de santé

Le pronostic demeure sombre pour les patients atteints d'un myélome multiple, dont la maladie a progressé à la suite d'une à trois thérapies, notamment en ce qui a trait à leur qualité de vie et à leur espérance de vie. Actuellement, en présence d'une récurrence de la maladie à la suite d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, suivie d'un traitement d'entretien ou non, ou d'une chimiothérapie chez les patients qui ne sont pas admissibles à la greffe, l'association

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

lénalidomide/dexaméthasone constitue un traitement standard. L'ajout de l'ixazomib à ce traitement constituerait donc une nouvelle option thérapeutique s'administrant entièrement par voie orale, ce qui est un avantage. Toutefois, l'incertitude importante entourant les bénéfices cliniques liés à ce traitement ne permet pas d'affirmer qu'il comblerait le besoin de santé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont majoritairement d'avis que l'ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du myélome multiple récidivant.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les données disponibles ne permettent pas de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association ixazomib/léналidomide/dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple récidivant.
- Bien que, selon le devis de l'étude TOURMALINE-MM1, la supériorité de l'association ixazomib/léналidomide/dexaméthasone soit démontrée par rapport à l'association léналidomide/dexaméthasone, l'incertitude entourant les résultats de survie sans progression est trop grande, en raison des discordances inquiétantes entre la première et la seconde évaluation réalisées par le comité indépendant, et du fait de celles entre les investigateurs et le comité indépendant.
- L'ampleur de l'effet sur la survie sans progression en faveur de l'association ixazomib/léналidomide/dexaméthasone ne peut être estimée de façon fiable, le gain obtenu lors de la première analyse par le comité indépendant est probablement surestimé et sa signification clinique est par le fait même compromise.
- Bien que les données de survie globale soient immatures, aucune différence n'a été décelée entre les groupes après un suivi médian d'environ 23 mois. Des données à long terme sont nécessaires pour bien évaluer ce paramètre.
- Les résultats des paramètres d'évaluation secondaires tels que la réponse tumorale objective, la durée de la réponse et le délai avant la progression ne peuvent conférer d'appui au paramètre principal, car ces analyses ont été réalisées sans ajustement pour leur multiplicité, ce qui rend délicate leur interprétation.
- Les données de qualité de vie disponibles portent à croire que l'ajout de l'ixazomib au léналidomide et à la dexaméthasone n'affecterait pas la qualité de vie des patients. Ces données sont toutefois fragmentaires et incertaines.
- L'association ixazomib/léналidomide/dexaméthasone représente une option thérapeutique supplémentaire en deuxième intention ou plus du myélome multiple. Malgré les avantages de son administration entièrement par voie orale, les données disponibles sont trop incertaines pour affirmer qu'il comblerait un besoin de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Selon le devis de l'étude, la supériorité de l'association ixazomib/léналidomide/dexaméthasone est démontrée par rapport à l'association léналidomide/dexaméthasone.
- Un gain de survie sans progression de 5,9 mois en faveur de l'association

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquent, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone a été observé par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone. Il correspond à une diminution cliniquement significative de 26 % du risque de progression ou de décès.

- L'ajout de l'ixazomib au lénalidomide et à la dexaméthasone ne semble pas nuire à la qualité de vie des patients.
- Bien que l'association ixazomib/lénalidomide/dexaméthasone puisse provoquer des effets indésirables significatifs, ce traitement est sécuritaire et tolérable.
- L'ixazomib associé au lénalidomide et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique supplémentaire en deuxième intention ou plus du myélome multiple. Il pourrait combler un besoin de santé, d'autant plus qu'il s'agit du premier inhibiteur du protéasome qui s'administre par voie orale.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Food and drug administration (FDA)**, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Ninlaro (NDA 208462). Statistical Review. Émis le 20 novembre 2015. 31 p. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208462Orig1s000StatR.pdf
- **Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et coll.** Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621-34.
- **Offidani M, Corvatta L, Gentili S, et coll.** Oral ixazomib maintenance therapy in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16(1):21-32.
- **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et coll.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-5.
- **Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, et coll.** The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015;11(8):1153-68.
- **Schlafer D, Shah KS, Panjic EH, et coll.** Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(2):167-83.
- **Steele JM.** Carfilzomib: A new proteasome inhibitor for relapsed or refractory multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19(4):348-54.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).