

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 février 2018***Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 novembre 2017 a fait l'objet d'une audition le 22 novembre 2017, d'un nouvel examen le 10 janvier 2018 et d'observations écrites examinées le 21 février 2018.***daratumumab****DARZALEX 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion**

1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 3400955021803)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 3400955021810)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01XC24 (Anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant les données, DARZALEX en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 mai 2016 (procédure centralisée) L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC24 daratumumab

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité DARZALEX (daratumumab) dans le cadre de son association au bortézomib et à la dexaméthasone ou au lénalidomide et à la dexaméthasone, sur la seule liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Le daratumumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ , est le premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur transmembranaire CD38, exprimé en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **DARZALEX est indiqué :**

- 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 ;
- **en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.**»

04 POSOLOGIE

« DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.

Posologie

Une médication pré et post-perfusion doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associées au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », « Prise en charge des réactions liées à la perfusion » et la rubrique 4.4 du RCP.

Dose

Posologie habituelle en monothérapie et en association avec le lénalidomide (traitement par cycles de 4 semaines) :

La dose recommandée de DARZALEX est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans le tableau 1.

Tableau 1 : Calendrier d'administration habituel de DARZALEX en monothérapie et en association avec le lénalidomide (traitement par cycles de 4 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	hebdomadaire (8 doses au total)
Semaines 9 à 24 ^a	toutes les deux semaines (8 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	toutes les quatre semaines

^a La première dose suivant le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en semaine 9

^b La première dose suivant le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25 »

Calendrier d'administration modifié en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines) :

La dose recommandée de DARZALEX est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Calendrier d'administration modifié de DARZALEX en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 9	hebdomadaire (9 doses au total)
Semaines 10 à 24 ^a	toutes les trois semaines (5 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	toutes les quatre semaines

^a La première dose suivant le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en semaine 10

^b La première dose suivant le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en semaine 25

05 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie, et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide), les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib) et les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat).

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

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

Des combinaisons incluant les immuno-modulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement. Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et la lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours¹. Le panobinostat en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.

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

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

¹ Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014. Site HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf (accédé le 14/03/2017)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Non	Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	25/05/2016 (Inscription)	Important	Compte tenu de : - l'efficacité de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en termes de gain sur la survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, - l'absence à ce jour de démonstration d'une amélioration significative de la survie globale par rapport à cette association, - la toxicité, notamment cardiaque, de l'association de ces trois molécules, la Commission considère que KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Non
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i>	Non	Revlimid est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (Rééval.)	Important	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'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.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NINLARO (Ixazomib) <i>Takeda</i>	Non	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.	05/07/2017 (Inscription)	Important	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 avec toutefois une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), <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>	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
A partir de la 3^{ème} ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.	02/03/2016 (Rééval.)	Important	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgène</i>	Non	IMNOVID est indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/01/2014 (Inscription)	Important	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
FARYDAK (panobinostat) Novartis Pharma SAS	Non	Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	13/04/2016 (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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (28/04/2017)	Périmètre de l'AMM
Royaume-Uni	Non	Sans objet
Pays-Bas	Evaluation en cours	Périmètre de l'AMM
Belgique		
Espagne		
Italie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études de phase III ouvertes, randomisées ayant comparé chez des patients adultes atteints de myélome multiple, en rechute ou en rechute et réfractaires, et ayant reçu au moins un traitement antérieur :

- le daratumumab en association au bortézomib et à la dexaméthasone versus l'association bortézomib plus dexaméthasone, étude MMY3004 (CASTOR),
- le daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone versus l'association lénalidomide plus dexaméthasone, étude MMY3003 (POLLUX).

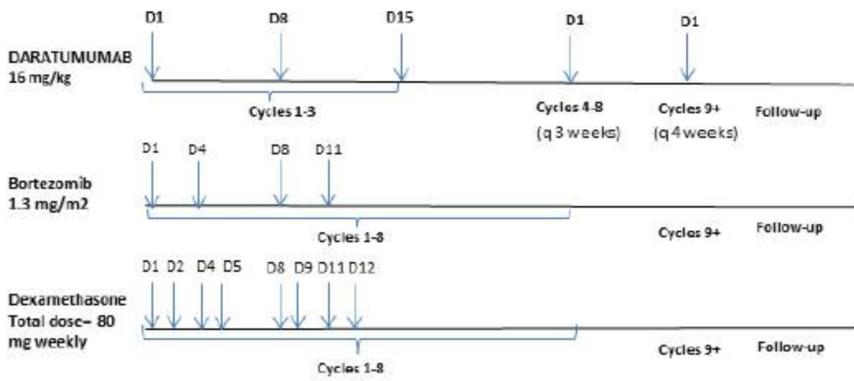
Ces deux études sont analysées ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude CASTOR (MMY3004)

Etude	CASTOR ² .
Type d'étude	Etude de phase III ouverte randomisée
Date, durée	Début de l'étude : 1 ^{er} patient randomisé le 24 septembre 2014 Clôture de la base : 11 janvier 2016
Cadre et de lieu de l'étude	L'étude a été réalisée dans 16 pays et 115 centres : Australie (7 centres), Brésil (6 centres), République Tchèque (4 centres), Allemagne (10 centres), Hongrie (4 centres), Italie (12 centres), Corée (7 centres), Mexique (2 centres), Pays-Bas (8 centres), Pologne (6 centres), Russie (9 centres), Espagne (6 centres), Suède (7 centres), Turquie (7 centres), Ukraine (9 centres), Etats-Unis (13 centres).
Objectifs de l'étude	L'objectif principal était de comparer la survie sans progression de l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd) à celle de l'association bortézomib/dexaméthasone (Vd) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaires.
Schéma de l'étude	Après une phase de pré-sélection, les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des deux traitements de l'étude. Les patients étaient revus toutes les 3 semaines pendant les 8 premiers cycles de traitement puis toutes les 4 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd)</u> : les patients étaient traités par l'association DVd pour un maximum de 8 cycles de 3 semaines, soit 24 semaines, puis le traitement était poursuivi par daratumumab seul, - <u>Groupe bortézomib/ dexaméthasone (Vd)</u> : les patients étaient traités par l'association Vd pour un maximum de 8 cycles de 3 semaines, soit 24 semaines. <p>Les patients étaient traités :</p>

² Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et col. CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754-66

Etude	CASTOR ² .
	<ul style="list-style-type: none"> - par daratumumab jusqu'à progression de la maladie, le décès, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou autres raisons prévues par le protocole. - par bortézomib pour un maximum de 8 cycles de 3 semaines, soit 24 semaines <p>Tous les patients devaient être revus 30 jours après la fin du traitement, puis dans le cadre du suivi à long terme, c'est-à-dire jusqu'au décès, au retrait du consentement, à la perte de vue ou la fin de l'étude en fonction de l'événement survenant le premier.</p>
Traitements étudiés	<p>Durée des cycles de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée des cycles 1 à 8 était de 21 jours, - la durée des cycles suivants (à partir du cycle 9) était de 28 jours. <p>Les patients ont été randomisés de façon centralisée (randomisation 1 :1) pour être traités par l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd) ou l'association bortézomib/ dexaméthasone (Vd) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - daratumumab³ : une dose de 16 mg/kg par perfusion intraveineuse, 1 fois par semaine pendant les 3 premiers cycles de 21 jours, puis une dose de 16 mg/kg le 1^{er} jour des 5 cycles suivants, soit toutes les 3 semaines (cycles 4 à 8), puis une dose de 16 mg/kg toutes les 4 semaines à partir du cycle 9. Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients avant chaque perfusion de daratumumab ; afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu. - bortézomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée, les jours 1, 4, 8 et 11 pendant un maximum de 8 cycles de 21 jours (cycles 1 à 8). Des adaptations ou des interruptions de traitement, en fonction des toxicités pouvaient être réalisées, dans des conditions décrites par le protocole. - dexaméthasone : une dose de 80 mg par semaine par voie orale pendant les deux premières semaines de chaque cycle de 21 jours, soit 20 mg les jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 pendant les 8 cycles premiers cycles de 21 jours, cette dose pouvait être réduite chez certains patients ou dans des conditions décrites par le protocole. Chez les patients traités par daratumumab, la dexaméthasone était administrée de préférence le jour de la perfusion (soit par voie intraveineuse, soit par voie orale 3 heures avant la perfusion). Le traitement par dexaméthasone était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou fin des 8 premiers cycles de traitement. Au-delà, les patients du groupe daratumumab recevaient une dose de 20 mg de dexaméthasone à l'occasion de chaque perfusion en traitement préventif des réactions liées à la perfusion.  <p>Les patients du groupe daratumumab devant arrêter le traitement par daratumumab pour des raisons de tolérance pouvaient poursuivre le traitement par bortézomib, de même, les patients devant arrêter le traitement par bortézomib pouvaient poursuivre le traitement par daratumumab.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), le nombre de lignes antérieures (1, 2 ou 3, >3) et un antécédent de traitement par bortézomib (oui, non).</p>
Principaux critères de sélection	<p><u>Les principaux critères d'inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus, - Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous :

³ Par rapport à son indication en monothérapie, le rythme d'administration du daratumumab a été adapté afin de correspondre au rythme d'administration du bortézomib : à savoir 1 administration toutes les 3 semaines de la semaine 9 à 24 au lieu d'une administration toutes les deux semaines.

Etude		CASTOR ² .
		<ul style="list-style-type: none"> • Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 10% documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, • Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 1,0 g/dl ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 0,5 g/dl ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou Myélome multiple à chaîne légère : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 10 mg/dl et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, <p>- réponse partielle ou mieux à au moins un traitement antérieur d'après l'évaluation de la réponse effectuée par l'investigateur selon les critères IMWG</p> <p>- Un indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2.</p> <p><u>Les principaux critères de non inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un antécédent de traitement par le daratumumab ou un autre traitement anti-CD38, - Patient réfractaires (progression de la maladie pendant le traitement ou dans les 60 jours suivant la fin du traitement) au bortézomib ou à un autre inhibiteur du protéasome (ixazomib, carfilzomib), - Patient intolérant au bortézomib, - Traitement du myélome multiple pendant les deux semaines ou 5 demies-vie précédant la randomisation ; à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours), - Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pendant les 12 semaines précédant la randomisation ou antécédent d'allogreffe, - Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 3 ans, - patient présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive avec un VEMS < 50% de la valeur théorique, asthme modéré à sévère ou antécédents d'asthme de moins de 2 ans, ou asthme non contrôlé quelle que soit sa sévérité, - constantes biologiques en dehors des normes prévues par le protocole, - affections concomitantes cliniquement significatives.
Critères de jugement	Critère principal	Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie par le délai entre la date de randomisation et la date survenue d'un événement marqueur de progression (cf critère IMWG en annexe de ce dossier), ou du décès et revue par un comité indépendant
	Principaux critères secondaires d'efficacité	<p>Si le résultat du critère principal était significatif à l'occasion de l'analyse intermédiaire, les critères secondaires de jugement devaient être analysés selon une procédure hiérarchisée, dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - temps jusqu'à progression, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de progression (critères IMWG) ou du décès lié à la progression, - pourcentage de réponses complètes (y compris complètes strictes) ou très bonnes réponses partielles selon les critères de l'IMWG, - taux de réponse globale (réponses complètes strictes, réponses complètes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles selon les critères de l'IMWG), - taux de maladie résiduelle minimale, chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stricte ou une très bonne réponse partielle, taux définie comme moins de 1 plasmocyte malin parmi 10⁴, 10⁵ ou 10⁶ plasmocytes bénins (évaluée uniquement chez les patients en VGPR ou mieux, mais taux exprimé en population ITT) - survie globale, définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p>La qualité de vie a été également étudiée par les échelles EORTC-QLQ-C30⁴ et EQ-5D-5L⁵</p>

⁴ Echelle de 30 items explorant 5 domaines (capacités fonctionnelles, activités professionnelle et loisirs, état émotionnel, capacité cognitive, activités sociales), une échelle évaluant l'état de santé global et la qualité de vie, 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur) et 6 différents items mesurant les symptômes habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, manque d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières).

⁵ Questionnaire européen de qualité de vie en 5 dimensions sur 5 niveaux : mobilité, soin de soi, activités quotidiennes, douleur/inconfort et anxiété/dépression, plus une échelle visuelle analogique décrivant l'état de santé. Le score des 5 dimensions permet de calculer un score unique variant de 0 à 1, représentant l'état de santé global.

Etude	CASTOR ² .
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon, 240 patients par groupe de traitement, a été calculée selon l'hypothèse d'une réduction de 30% du risque de progression ou de décès en faveur du groupe daratumumab, ce qui se traduit, selon une distribution exponentielle, par une amélioration de la survie sans progression de 10 à 14,3 mois. Un total de 295 événements devait permettre de détecter une réduction de 30% du risque de progression ou de décès dans le groupe DVd avec une puissance de 85% par un test du log-rank, avec un seuil de significativité de 5%, bilatéral. Le calcul de la taille de l'échantillon a également pris en compte un taux annuel de sorties d'étude de 5%.</p> <p>Le suivi de la survie devait être poursuivi jusqu'à la survenue de 320 décès (soit 2/3 de l'effectif) ; il était ainsi prévu que l'étude puisse détecter une réduction de 27% du risque de décès en faveur du groupe daratumumab avec une puissance d'environ 80% (risque alpha bilatéral de 0,05).</p>
Méthodes d'analyse statistique	<p>Deux analyses intermédiaires étaient prévues : la première, à des fins d'évaluation de la tolérance, après que les 80 premiers patients aient été traités pendant au moins 8 semaines ou aient arrêté le traitement, la seconde (objet de la présente analyse) après l'observation de 177 des événements du critère principal (soit 60% des événements attendus). L'inflation du risque alpha a été prise en compte par la méthode de O'Brien-Flemming : si l'analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 177 événements conduisait à un $p < 0,00762$, alors il serait possible de conclure à la supériorité du traitement DVd pour ce critère.</p> <p>La survie sans progression a été analysée par un test du log-rank stratifié, en population en intention de traiter. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution des survies sans progression dans chaque groupe de traitement, les hazard ratios (et leur intervalle de confiance à 95%) ont été estimés par un modèle de régression stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative.</p> <p>Le temps jusqu'à progression et la survie globale ont été analysés de la même façon. L'analyse finale de la survie globale est prévue après la survenue de 320 décès.</p> <p>Les taux de réponse ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.</p>
Populations d'analyse	<p>Le critère principal de jugement ainsi que tous les critères correspondant à un délai de survenue d'un événement ont été analysés dans la population en intention de traiter, correspondant à l'ensemble des patients randomisés. Une analyse de sensibilité du critère principal en population per protocole, excluant les patients ayant présenté une déviation majeure du protocole, était prévue.</p> <p>Les taux de réponse, délai et durée de réponse ont été analysés chez les patients chez lesquels la réponse était évaluable, à savoir les patients ayant un diagnostic confirmé de myélome multiple et une maladie mesurable à l'inclusion, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et disposant d'au moins une mesure post-inclusion.</p> <p>Des analyses en sous-groupe étaient également prévues au protocole : notamment au regard du nombre de ligne de traitements reçues, le statut réfractaires aux IMiD, à la dernière ligne de traitement.</p>

► Résultats :

Au total, 498 patients ont été randomisés, dont 251 dans le groupe DVd et 247 dans le groupe Vd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle : 30 à 88 ans) et 12 % étaient âgés de ≥ 75 ans. Le nombre de lignes de traitement antérieur était réparti comme suit : 1 ligne : 47 % et 2 lignes : 29 %. Au total, 69 % des patients avaient reçu précédemment un IP (66 % avaient reçu du bortézomib) et 76 % des patients avaient reçu un IMiD (42 % avaient reçu du lénalidomide). À l'inclusion, 32 % des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 33 % des cas, les patients étaient réfractaires à un IMiD uniquement et 28 % étaient réfractaires au lénalidomide. Les patients réfractaires au bortézomib n'ont pas été inclus dans l'étude.

Critères de jugement principal

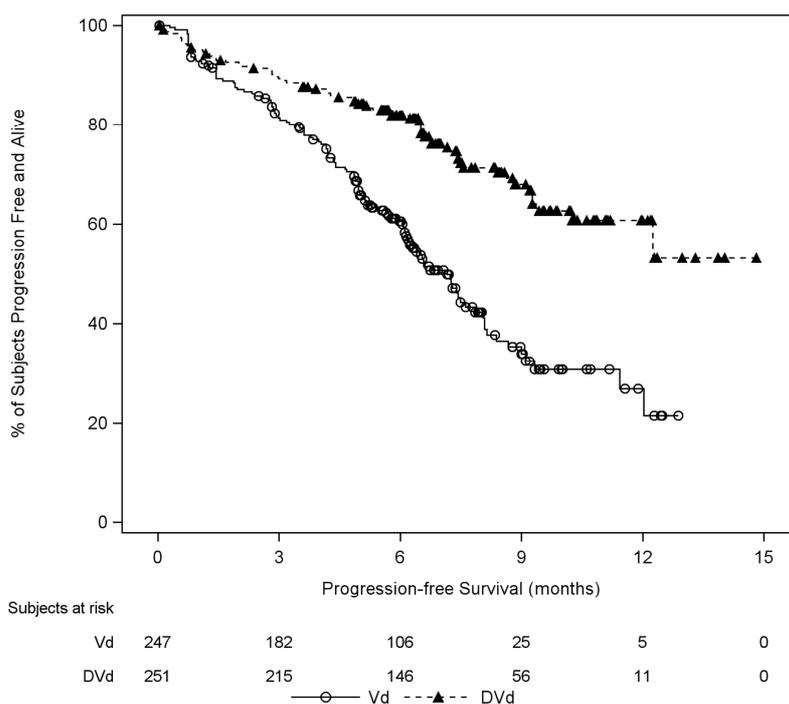
A la date de clôture de la base, le suivi médian était de 7,5 mois dans le groupe daratumumab et de 7,4 mois dans le groupe comparateur.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 7,2 mois dans le groupe comparateur (IC95% : [6,2 ; 7,9]) et non atteinte dans le groupe daratumumab (IC95% : [12,3 ; non estimable]), HR = 0,39 ; IC à 95 % : 0,28 - 0,53 ; p < 0,0001.

Tableau 1 : Survie sans progression, critère principal de jugement, étude CASTOR (population en intention de traiter)

	Groupe comparateur (Vd) n=247	Groupe daratumumab (DVd) n=251
Nombre d'événements (%)	122 (49,4%)	67 (26,7%)
Nombre de patients censurés (%)	125 (50,6%)	184 (73,3%)
Estimateur de Kaplan Meier (mois)		
25 ^{ème} percentile (IC95%)	4,21 (3,19 ;4,90)	7,20 (6,47 ;8,84)
Médiane (IC95%)	7,16 (6,21 ;7,85)	NE (12,25 ;NE)
75 ^{ème} percentile (IC95%)	12,02 (9,10 ; NE)	NE (NE ;NE)
P		<0,0001
Hazard ratio (IC95%)		0,39 (0,28 ;0,53)
% de survie sans progression (IC95%) à 6 mois	60,6 (53,8 ;66,8)	81,9 (76,3 ;86,2)
% de survie sans progression (IC95%) à 12 mois	26,9 (17,1 ;37,5)	60,7 (51,2 ;69,0)

Figure 1 : Survie sans progression analysée par la méthode de Kaplan Meier (population en intention de traiter)



Critères de jugement secondaires

➤ Temps jusqu'à progression

A la date d'analyse, 51 patients (20%) du groupe daratumumab et 112 patients (45%) du groupe contrôle ont présenté une progression de la maladie ou sont décédés en raison de la progression de la maladie.

Le temps médian jusqu'à progression a été de 7,3 mois dans le groupe comparateur et non atteint dans le groupe daratumumab. Le hazard ratio a été de 0,30, IC95% : [0,21 ;0,43], p<0,0001.

Les autres données d'efficacité portant sur le taux et la durée de la réponse sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Autres données d'efficacité issues de l'étude MMY3004

Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Réponse complète stringente (RCs)	11 (4,6)	5 (2,1)
Réponse complète (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	96 (40,0)	47 (20,1)
Réponse partielle (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (intervalle)]	0,9 (0,8 à 1,4)	1,6 (1,5 à 2,1)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)]	NE (11,5 à NE)	7,9 (6,7 à 11,3)
Taux de sujets sans MRM (IC à 95 %) ^b	13,5 % (9,6 % à 18,4 %)	2,8 % (1,1 % à 5,8 %)
Odds ratio avec IC à 95 % ^c	5,37 (2,33 à 12,37)	
Valeur de p ^d	0,000006	

DVd = daratumumab-bortézomib-dexaméthasone ; Vd = bortézomib-dexaméthasone ; MRM = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

^a Valeur de p issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10^{-4}

^c Une estimation basée sur le χ^2 est utilisée pour le Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DVd.

^d La valeur de p est issue d'un test du χ^2 avec rapport de vraisemblance.

➤ Survie globale

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR= 0,77 ; (IC à 95% : [0,47 ; 1,26])).

L'estimation du taux de survie à 12 mois a été de 82% dans les deux groupes.

La Commission souligne le déséquilibre entre les schémas de traitement comparés dans cette étude. En effet, seuls les patients du groupe daratumumab ont bénéficié d'un traitement d'entretien (par daratumumab) à l'issue des 8 cycles de traitement.

8.1.2 Etude POLLUX (MMY3003)

Etude de phase III, ouverte, randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de DARZALEX à la dose de 16 mg/kg plus l'association lénalidomide et dexaméthasone à faible dose (DRd) versus cette même association administrée seule (Rd) chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure.

Etude	POLLUX ⁶
Type d'étude	Essai de phase III, comparatif, international, multicentrique, randomisé, en ouvert, en groupes parallèles.
Date, durée	Début de l'étude : 1 ^{er} patient randomisé le 16 juin 2014 Clôture de la base : 7 mars 2016
Cadre et de lieu de l'étude	L'étude a été réalisée dans 18 pays et 136 centres : Australie (4 centres), Belgique (7 centres), Canada (10 centres), Danemark (3 centres), France (12 centres), Allemagne (9 centres), Grèce (1 centre), Israël (7 centres), Japon (15 centres), Pays-Bas (1 centre), Pologne (7 centres), Corée (7 centres), Russie (10 centres), Espagne (6 centres), Suède (7 centres), Taïwan (5 centres), Royaume-Uni (9 centres), Etats-Unis (16 centres).
Objectifs de l'étude	L'objectif principal de cet essai était de comparer la survie sans progression de l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DRd) à celle de l'association lénalidomide/dexaméthasone (Rd) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaires.
Schéma de l'étude	Après une phase de pré-sélection, les patients étaient randomisés pour être traités par

⁶ Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et col. POLLUX Investigators. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016;375(14):1319-31

Etude	POLLUX ⁶ .
	<p>l'un des deux traitements de l'étude. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie, le décès, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou autres raisons prévues par le protocole.</p>
Traitements étudiés	<p>La durée des cycles de traitement était de 28 jours.</p> <p>Les patients ont été randomisés de façon centralisée (randomisation 1 :1) pour être traités par l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DRd) ou l'association lénalidomide/ dexaméthasone (Rd) :</p> <p>- daratumumab : une dose de 16 mg/kg par perfusion intraveineuse, administrée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycles 1 et 2 : une administration toutes les semaines (jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle), • Cycles 3 à 6 : une administration toutes les 2 semaines (jours 1 et 15 de chaque cycle), • A partir du cycle 7 : une administration toutes les 4 semaines (le jour 1 du cycle). <p>Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients avant chaque perfusion de daratumumab ; afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu. Aucune adaptation de la dose de daratumumab n'était autorisée.</p> <p>- lénalidomide : administration par voie orale d'une dose de 25 mg par jour les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours chez les patients présentant une clairance de la créatinine >60 ml/min ; chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min, la dose était réduite à 10 mg par jour. Des adaptations de la dose de lénalidomide étaient autorisées dans des conditions telles que prévues par son RCP.</p> <p>- dexaméthasone : une dose de 40 mg par semaine par voie orale, cette dose pouvait être réduite chez certains patients ou dans des conditions décrites par le protocole. Chez les patients traités par daratumumab, la moitié de la dose de dexaméthasone était administrée le jour de la perfusion (soit par voie intraveineuse, soit par voie orale) et l'autre moitié était administrée par voie orale le lendemain de la perfusion. Chez les patients traités par une dose réduite de dexaméthasone (20 mg), la dose complète était administrée avant la perfusion de daratumumab.</p> <p>Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), le nombre de lignes antérieures (1, 2 ou 3, >3) et un antécédent de traitement par lénalidomide (oui, non)</p>
Principaux critères de sélection	<p><u>Les principaux critères d'inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus, - Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> * Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 10% documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, * Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> Immunoglobuline monoclonale sérique (protéine M) ≥ 1,0 g/dl ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 0,5 g/dl ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou Myélome multiple à chaîne légère : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 10 mg/dl et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, - patients ayant obtenue réponse partielle ou mieux à au moins un traitement antérieur d'après l'évaluation de la réponse effectuée par l'investigateur selon les critères IMWG ; - Un indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2. <p><u>Les principaux critères de non inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - un antécédent de traitement par le daratumumab ou un autre traitement anti-CD38, - patient réfractaires ou intolérant au lénalidomide, - traitement du myélome multiple pendant les deux semaines ou 5 demies-vie précédant la randomisation, à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours), - autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pendant les 12 semaines précédant la randomisation ou antécédent d'allogreffe, - antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 5 ans, - patient présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive avec un VEMS <

Etude		POLLUX ⁶ .
		50% de la valeur théorique, asthme modéré à sévère ou antécédents d'asthme de moins de 2 ans, ou asthme non contrôlé quelle que soit sa sévérité, - constantes biologiques en dehors des normes prévues par le protocole, - affections concomitantes cliniquement significatives.
Critères de jugement	Critère principal	Le critère principal de jugement était la survie sans progression, définie par le délai entre la date de randomisation et la date survenue d'un événement marqueur de progression, ou du décès. La progression a été évaluée selon les critères IMWG (présenté en annexe du présent dossier) et revue par un comité indépendant
	Critères secondaires d'efficacité	Les principaux critères secondaires étaient : <ul style="list-style-type: none"> - temps jusqu'à progression, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de progression (critère IMWG) ou du décès lié à la progression, - pourcentage de réponses complètes (y compris complètes strictes) ou très bonnes réponses partielles selon les critères de l'IMWG, - taux de maladie résiduelle minimale, - taux de réponse globale (réponses complètes strictes, réponses complètes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles selon les critères de l'IMWG), - survie globale, définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, - délai de réponse, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de réponse (réponse au moins partielle), - durée de la réponse, définie, chez les patients ayant présenté une réponse au moins partielle, par le délai entre la date de première réponse et la progression de la maladie. La qualité de vie a été également étudiée par les échelles EORTC-QLQ-C30 ⁷ et EQ-5D-5L ⁸
Taille de l'échantillon		Sur la base d'études publiées ^{9, 10} la médiane de survie sans progression des patients traités par l'association Rd a été estimée à 18 mois. La taille de l'échantillon a été calculée selon l'hypothèse d'une réduction de 30% du risque de progression ou de décès en faveur du groupe daratumumab, soit une médiane de survie sans progression de 25,7 mois dans le groupe daratumumab. Un total de 295 événements devait permettre de détecter une réduction de 30% du risque de progression ou de décès dans le groupe DRd avec une puissance de 85% par un test du log-rank associé à un risque alpha bilatéral de 0,05. Avec une période de recrutement de 16 mois et un suivi de 18 mois, la taille de l'échantillon a été estimée à 280 patients par groupe, en tenant compte d'un taux annuel de sorties d'étude de 5%. Le suivi de la survie devait être poursuivi jusqu'à la survenue de 330 décès ; il était ainsi prévu que l'étude puisse détecter une réduction de 27% du risque de décès en faveur du groupe daratumumab avec une puissance d'environ 80% par un test du log-rank associé à un risque alpha bilatéral de 0,05.
Méthodes d'analyse statistique		Deux analyses intermédiaires étaient prévues : la première, à des fins d'évaluation de la tolérance, après que les 80 premiers patients aient été traités pendant au moins 8 semaines ou aient arrêté le traitement, la seconde (objet de la présente analyse) après l'observation de 177 événements du critère principal (soit 60% des événements attendus). L'inflation du risque alpha a été prise en compte par la méthode de O'Brien-Flemming : si l'analyse intermédiaire réalisée après la survenue de 177 événements conduisait à un p<0,00762, alors il serait possible de conclure à la supériorité du traitement DRd pour ce critère. L'analyse finale de la survie globale était prévue après la survenue de 330 décès. La survie sans progression a été analysée par un test du log-rank stratifié, en population

⁷ Echelle de 30 items explorant 5 domaines (capacités fonctionnelles, activités professionnelle et loisirs, état émotionnel, capacité cognitive, activités sociales), une échelle évaluant l'état de santé global et la qualité de vie, 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur) et 6 différents items mesurant les symptômes habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, manque d'appétit, constipation, diarrhée, difficultés financières).

⁸ Questionnaire européen de qualité de vie en 5 dimensions sur 5 niveaux : mobilité, soin de soi, activités quotidiennes, douleur/inconfort et anxiété/dépression, plus une échelle visuelle analogique décrivant l'état de santé. Le score des 5 dimensions permet de calculer un score unique variant de 0 à 1, représentant l'état de santé global.

⁹ Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexaméthasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357:2123–2132.

¹⁰ Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexaméthasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357:2133–2142.

Etude	POLLUX ⁶ .
	<p>en intention de traiter. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution des survies sans progression dans chaque groupe de traitement, les hazard ratios (et leur intervalle de confiance à 95%) ont été estimés par un modèle de régression stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative.</p> <p>Le temps jusqu'à progression et la survie globale ont été analysés de la même façon.</p> <p>Les taux de réponse ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.</p>
Populations d'analyse	<p>Le critère principal de jugement ainsi que tous les critères correspondant à un délai de survenue d'un événement ont été analysés en population en intention de traiter, correspondant à l'ensemble des patients randomisés. Une analyse de sensibilité du critère principal en population per protocole était prévue (excluant les patients ayant présenté une déviation majeure du protocole concernant les critères de sélection.).</p> <p>Les taux de réponse, délai et durée de réponse ont été analysés chez les patients chez lesquels la réponse était évaluable, à savoir les patients ayant un diagnostic confirmé de myélome multiple et une maladie mesurable à l'inclusion, ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude et disposant d'au moins une mesure post-inclusion.</p> <p>La population d'analyse de la tolérance : tous les patients ayant reçu au moins dose du traitement de l'étude.</p>

► Résultats :

Au total, 569 patients ont été randomisés, dont 286 dans le groupe DRd et 283 dans le groupe Rd. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires dans le groupe DARZALEX et dans le groupe comparateur. L'âge médian des patients était de 65 ans (intervalle : 34 à 89 ans) et 11 % étaient âgés de ≥ 75 ans. Le nombre de lignes de traitement antérieur était réparti comme suit : 1 ligne : 52 % et 2 lignes : 29 %. La majorité des patients (86%) avaient reçu précédemment un IP ; 55 % des patients avaient reçu précédemment un IMiD, dont 18 % ayant reçu précédemment du lénalidomide, et 44 % des patients avaient reçu précédemment à la fois un IP et un IMiD. À l'inclusion, 27% des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement reçue. Dans 18% des cas, les patients étaient réfractaires à un IP uniquement et 21% étaient réfractaires au bortézomib. Les patients réfractaires au lénalidomide n'ont pas été inclus dans l'étude.

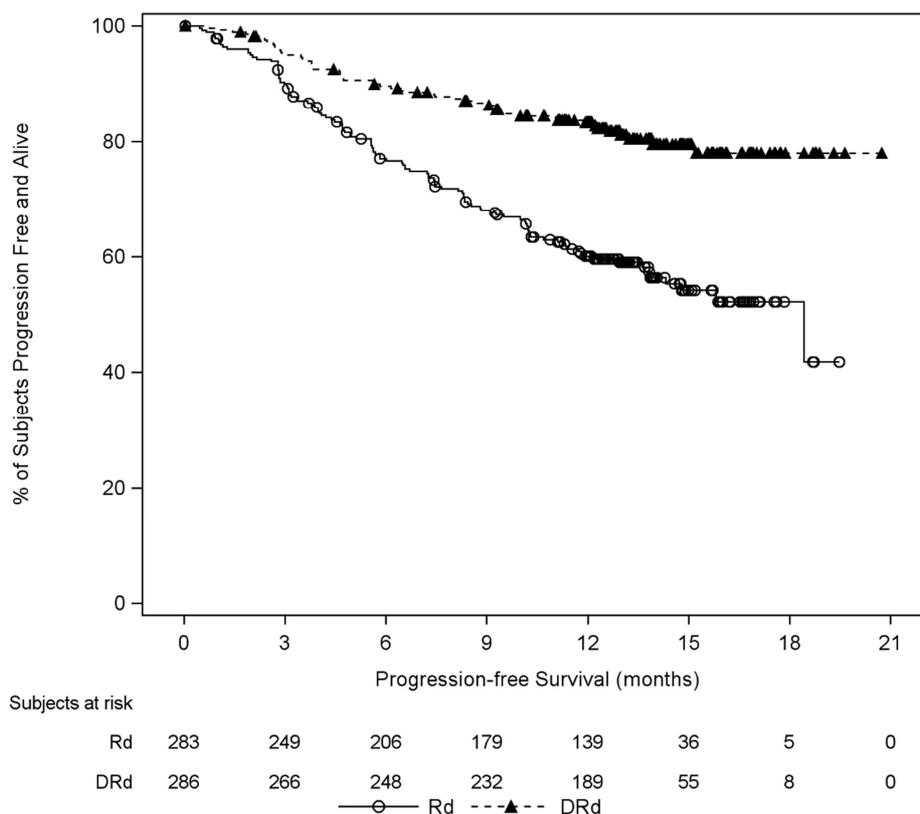
Critères de jugement principal

Après un suivi médian de 13,5 mois, la médiane de survie sans progression a été de 18,4 mois dans le groupe Rd et non atteinte dans le groupe DRd (HR = 0,37 ; IC à 95 % [0,27 - 0,52] ; $p < 0,0001$),

Tableau 3 : Survie sans progression, critère principal de jugement, étude MMY3003 (population en intention de traiter)

	Groupe contrôle (Rd) n=283	Groupe daratumumab (DRd) n=286
Nombre d'événements (%)	116 (41,0%)	53 (18,5%)
Nombre de patients censurés (%)	167 (59,0%)	233 (81,5%)
Estimateur de Kaplan Meier (mois)		
25 ^{ème} percentile (IC95%)	6,70 (5,55; 8,34)	NE (13,17; NE)
Médiane (IC95%)	18,43 (13,86; NE)	NE (NE; NE)
75 ^{ème} percentile (IC95%)	NE (18,43; NE)	NE (NE; NE)
P		<0,0001
Hazard ratio (IC95%)		0,37 (0,27; 0,52)
% de survie sans progression (IC95%) à 6 mois	77,1 (71,6; 81,6)	89,6 (85,4; 92,7)
% de survie sans progression (IC95%) à 12 mois	60,1 (54,0; 65,7)	83,2 (78,3; 87,2)
% de survie sans progression (IC95%) à 18 mois	52,2 (44,3; 59,5)	77,9 (71,3; 83,2)

Figure 2 : Survie sans progression analysée par la méthode de Kaplan Meier, étude MMY3003 (population en intention de traiter)



Critères de jugement secondaires

Le temps médian jusqu'à progression a été de 18,4 mois dans le groupe comparateur et non atteint dans le groupe daratumumab.

Tableau 4 : Temps jusqu'à progression, étude MMY3003 (population en intention de traiter)

	Groupe contrôle (Rd) n=283	Groupe daratumumab (DRd) n=286
Nombre d'événements (%)	104 (36,7%)	44 (15,4%)
Nombre de patients censurés (%)	179 (63,3%)	242 (84,6%)
Estimateur de Kaplan Meier (mois)		
25 ^{ème} percentile (IC95%)	7,66 5,82 ;10,12)	NE (NE ;NE)
Médiane (IC95%)	18,43 (14,78 ;NE)	NE (NE ;NE)
75 ^{ème} percentile (IC95%)	NE (18,43 ;NE)	NE (NE ;NE)
P		<0,0001
Hazard ratio (IC95%)		0,34 (0,23 ;0,48)

Tableau 5 : Résultats sur les autres critères secondaires de l'étude MMY3003

Nombre de patients chez lesquels la réponse était évaluable	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Réponse complète stringente (RCs)	51 (18,1)	20 (7,2)
Réponse complète (RC)	70 (24,9)	33 (12,0)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	92 (32,7)	69 (25,0)
Réponse partielle (RP)	48 (17,1)	89 (32,2)
Délai médian d'obtention de la réponse [mois (IC à 95 %)]	1,0 (1,0 à 1,1)	1,3 (1,1 à 1,9)
Durée médiane de réponse [mois (IC à 95 %)]	NE (NE à NE)	17,4 (17,4 à NE)
Taux de sujets sans MRM (IC à 95 %) ^b (%)	29,0 (23,8 à 34,7)	7,8 (4,9 à 11,5)
Odds ratio avec IC à 95 % ^c	4,85 (2,93 à 8,03)	
Valeur de p ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone ; Rd = lénalidomide-dexaméthasone ; MRM = maladie résiduelle minimale ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable.

^a Valeur de p issue du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Sur la base de la population en intention de traiter, avec un seuil de 10^{-4}

^c Une estimation basée sur le χ^2 est utilisée pour l'Odds ratio commun. Un Odds ratio > 1 indique un avantage en faveur du traitement par DRd.

^d La valeur de p est issue d'un test du χ^2 avec rapport de vraisemblance.

➤ **Survie globale**

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR= 0,64 ; (IC à 95% : [0,40 ; 1,01]).

08.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert des deux études versées au dossier, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Autre donnée

Le dossier fait état d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était d'évaluer de façon indirecte l'effet du daratumumab en association au lénalidomide/dexaméthasone ou au bortézomib/dexaméthasone versus d'autres associations notamment panobinostat/bortézomib/dexaméthasone, carfilzomib/dexaméthasone et bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone, l'ixazomib/ revlimid/dexaméthasone.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- les caractéristiques des patients inclus dans ces études diffèrent entre les études : environ 30 % des patients inclus dans l'étude pivot du carfilzomib (étude ASPIRE) étaient des patients réfractaires au bortézomib ou au lénalidomide alors qu'ils étaient exclus dans l'étude POLLUX pour le lénalidomide et pour l'étude CASTOR pour le bortézomib. Le risque cytogénétique était classé standard pour environ 84 % des patients de l'étude POLLUX alors qu'il était retrouvé chez 40 % des patients de l'étude pivot du carfilzomib.
- le nombre de lignes et le type de traitements antérieurs diffèrent ;
- certaines quantités d'effet sont issues de résultats d'analyses intermédiaires (étude ASPIRE), donc potentiellement biaisées (surestimation possible de l'effet du traitement).
- l'existence d'une disparité entre les études n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements.

Au total, les résultats sont peu informatifs et plutôt de nature exploratoire, ne permettant pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve notamment quant à l'apport du daratumumab par rapport aux traitements disponibles en seconde ligne.

08.4 Tolérance

Les arrêts de traitements liés aux événements indésirables (EI) ont été similaires entre les groupes comparés dans les deux études (DRd : 7%, Rd : 8% et DVd : 7% ; Vd 9%).

Pendant les deux études, les réactions liées à la perfusion ont été notées chez environ un patient sur deux (CASTOR : 45%, POLLUX : 48%), la majorité était de grades 1 ou 2, ces réactions ont rarement entraîné l'arrêt du daratumumab.

En association au bortézomib et la dexaméthasone, la fréquence des EI de grades 3 ou 4 a été de 76% dans le groupe daratumumab et 62% dans le groupe comparateur ; chez les patients du groupe daratumumab, les plus fréquents ont été des thrombopénies (45%), des anémies (14%) et des neutropénies (13%), chez les patients du groupe comparateur, ils étaient de même nature : thrombopénies (33%) et anémies (16%).

En association au lénalidomide et à la dexaméthasone, l'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été de 81% dans le groupe daratumumab et de 73% dans le groupe comparateur. Parmi ceux-là, on note les plus fréquents dans le groupe daratumumab : une neutropénie (52%), une thrombopénie (13%), une anémie (12%) et dans le groupe comparateur une neutropénie (37%), une anémie (20%) et une thrombopénie (13%).

08.5 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité du daratumumab, dans le cadre de son association dans le traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaires après au moins un traitement antérieur repose sur deux études pivot de phase III ouvertes, randomisées (étude MMY3004 [CASTOR] et MMY3003 [POLLUX]). L'étude CASTOR a évalué, chez des patients qui n'étaient pas réfractaires au bortézomib, l'ajout du daratumumab à l'association bortézomib/dexaméthasone (groupe DVd) versus cette même association administrée seule (groupe Vd), l'étude POLLUX a comparé, chez des patients qui n'étaient pas réfractaires au lénalidomide, l'ajout du daratumumab à l'association lénalidomide/dexaméthasone (groupe DRd) versus cette même association administrée seule (groupe Rd).

Le schéma et la méthodologie de ces études étaient similaires avec un critère de jugement principal commun qui était la survie sans progression (PFS).

Dans les deux études, il a été observé une supériorité en termes de PFS dans chacun des groupes où le daratumumab a été ajouté par rapport à chacune des associations administrées seules.

Les principaux résultats de l'étude CASTOR ayant étudié l'association du daratumumab au bortézomib et à la dexaméthasone ont permis d'établir, après un suivi médian de 7,5 mois :

- une médiane de survie sans progression de 7,2 mois dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe daratumumab (HR = 0,39, IC95% : [0,28 ; 0,53], $p < 0,0001$).
- une amélioration du temps jusqu'à progression en faveur du daratumumab, avec un hazard ratio de 0,30, IC95% : [0,21 ; 0,43], $p < 0,0001$; le temps médian jusqu'à progression n'a pas atteint dans le groupe daratumumab et a été de 7,3 mois dans le groupe comparateur ;
- Un taux de réponse supérieur dans le groupe daratumumab (83%) que dans le groupe comparateur (63%), $p < 0,0001$;
- Un pourcentage de maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-4} plus fréquent dans le groupe daratumumab (14%) que dans le groupe comparateur (3%) (population ITT, odds ratio = 5,37, IC95% : [2,33 ; 12,37], $p < 0,0001$) ; confirmé aux seuils de 10^{-5} (nouveau consensus IMWG¹¹) et 10^{-6} .

¹¹ Kumar et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-46.

- Une médiane de survie globale non atteinte dans aucun des deux groupes. A cette date de suivi, l'analyse de la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes (HR= 0,77 ; IC95% : [0,47 ; 1,26], p=0,2975).
- La Commission souligne le déséquilibre entre les schémas de traitement dans cette étude. En effet, seuls les patients du groupe daratumumab ont bénéficié d'un traitement d'entretien (par daratumumab en monothérapie) à l'issue des 8 cycles de traitement.

Les principaux résultats de l'étude POLLUX ayant étudié l'association du daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone ont permis d'établir, après un suivi médian de 13,5 mois :

- une médiane de PFS de 18,4 mois dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe daratumumab (HR = 0,37, IC95% : [0,27 ; 0,52], p<0,0001).
- une amélioration du temps jusqu'à progression en faveur du daratumumab, avec un hazard ratio de 0,34, IC95% : [0,23 ; 0,48], p<0,0001 ; le temps médian jusqu'à progression n'a pas été atteint dans le groupe daratumumab et a été de 18,4 mois dans le groupe comparateur ;
- Un taux de réponse supérieur dans le groupe daratumumab (93%) que dans le groupe contrôle (76%), p<0,0001 ;
- Un pourcentage de maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-4} plus fréquent dans le groupe daratumumab (29%) que dans le groupe contrôle (8%) (population ITT, odds ratio = 4,85, IC95% : [2,93 ; 8,03], p<0,0001) ; confirmé aux seuils de 10^{-5} (nouveau consensus IMWG) et 10^{-6} .
- une médiane de survie globale non atteinte dans aucun des deux groupes. A cette date de suivi, l'analyse de la survie globale n'a pas montré de différence entre les deux groupes (HR = 0,40 (IC95% : [0,40 ; 1,01], p=0,0534).

En association au bortézomib et à la dexaméthasone ou au lénalidomide et à la dexaméthasone, le daratumumab a été à l'origine d'une légère augmentation des toxicités habituellement observées avec ces traitements, principalement de type hématologiques (neutropénies et thrombopénies). Cependant, les arrêts de traitements liés aux événements indésirables (EI) ont été similaires entre les groupes comparés dans chacune des deux études (DRd : 7%, Rd : 8% et DVd : 7% ; Vd 9%).

Au total, DARZALEX en association a démontré un gain en survie sans progression par rapport à deux bithérapies admises en seconde ligne (dexaméthasone plus bortézomib ou lénalidomide). L'impact sur la mortalité et/ou la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, DARZALEX en association n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert dans cette situation.

08.6 Programme d'études

Trois études sont en cours évaluant le daratumumab en association chez des patients atteints de myélome multiple :

- l'étude MMY 3008 (Maia) et MMY 3007 (Alcyone) chez les patients **en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles** à une Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques évaluent chacune respectivement l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone versus lénalidomide/dexaméthasone et l'association daratumumab/bortézomib/melphalan versus bortézomib/melphalan/prednisone
- l'étude MMY 3006 (Cassiopeia) chez les patients **en première ligne de traitement du myélome multiple éligibles** à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques évalue l'association daratumumab/bortézomib/thalidomide/dexaméthasone versus bortézomib/thalidomide/dexaméthasone suivis tous deux d'un traitement d'entretien par daratumumab.

Le dossier mentionne également une étude de phase Ib en cours qui évalue la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance du daratumumab sous la forme sous-cutanée (étude MMY1004).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹². La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, CSP, de l'état général et des comorbidités (existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale). De façon générale, si la durée de première réponse est élevée avec une rechute tardive, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé.

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

Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : VELCADE est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association avec la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Récemment d'autres médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique en traitement de deuxième ligne tels que l'ixazomib (NINLARO) ou le carfilzomib (KYPROLIS), tous deux devant être associés au lénalidomide et à la dexaméthasone. A noter qu'en termes d'efficacité, la bithérapie associant carfilzomib à la dexaméthasone est la seule à avoir démontré un gain en survie globale par rapport à l'association de deuxième ligne bortézomib plus dexaméthasone¹³.

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

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours¹⁴. 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.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Considérant les données, DARZALEX en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.

¹² Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Accessible à l'adresse : <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

¹³ Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017.

¹⁴ Avis de la commission de la Transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014. Site HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf [accédé le 21/02/2018]

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ▶ DARZALEX, est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ DARZALEX est indiqué chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
 - sa prévalence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - l'absence d'impact démontré en survie globale et en qualité de vie,
- DARZALEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone, est représentée par les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de données de prévalence, cette quantification se fera à l'aide des données incidentes. Selon l'INCa, l'incidence estimée de myélome multiple était de 4 888 nouveaux cas en 2012. Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %^{15,16}(soit 730 à 980 patients).

¹⁵ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Amer Soc Hematol; Hematology 2005;2005:340-5.

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 70%¹⁷ des patients, la population cible incidente de DARZALEX serait de l'ordre de 2 735 à 2 910 patients par an en deuxième ligne.

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

Au total, la population cible incidente de DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone ou par bortézomib/dexaméthasone, serait de l'ordre de 2 700 à 2 900 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur » et à la posologie de l'AMM.

¹⁶ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, et al. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1.

¹⁷ Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol. 2016 (175) : 66-76.

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

Critères de réponse selon l'IMWG

Critères de réponse selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse complète comme décrite ci-dessous - associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal - et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunofixation du sérum et des urines négative - et disparition de tout plasmocytome des tissus mous - et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse - ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique - et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h - Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. - Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Réponse minimale (MR)	<p>Chez les sujets atteints d'un myélome réfractaire ou en rechute selon les critères EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction de 25 à 49% de l'immunoglobuline monoclonale sérique • et réduction de 50 à 89% de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h • en plus de ces critères, si présent initialement, réduction de 25 à 49% de la taille des plasmocytomes des tissus mous, • pas d'augmentation ni de la taille ni du nombre des lésions osseuses (l'apparition d'une fracture de compression n'exclue pas une réponse),
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP ou RP
Maladie en progression	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) - immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) - pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$) <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants</p> <p>Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée $> 11,5$ mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause</p>