

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 janvier 2014

IMNOVID 1 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 274 579 6 8)

IMNOVID 2 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 274 580 4 0)

IMNOVID 3 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 274 581 0 1)

IMNOVID 4 mg, gélule

B/21 (CIP : 34009 274 582 7 9)

Laboratoire CELGENE

DCI	pomalidomide
Code ATC (2012)	L04AX06 (autres immunomodulateurs)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Le Service Médical Rendu par IMNOVID est important dans l'indication de l'AMM. »
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients lourdement prétraités, réfractaires et en particulier chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, IMNOVID représente un traitement de recours.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'octroi : 5 août 2013 (européenne centralisée) ATU nominatives depuis le 26 septembre 2011 et ATU de cohorte depuis le 24 juillet 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunomodulateurs L04A Immunomodulateurs L04AX Autres immunomodulateurs L04AX06 pomalidomide

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialité IMNOVID, gélule (1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le pomalidomide (IMNOVID) inhibe la prolifération des lignées cellulaires du myélome multiple résistant au lénalidomide et exerce un effet synergique avec la dexaméthasone dans les lignées cellulaires sensibles et résistantes au lénalidomide pour induire l'apoptose des cellules malignes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et suivi sous la surveillance de médecins expérimentés dans la prise en charge du myélome multiple.

Posologie

La dose initiale recommandée d'Imnovid est de 4 mg par voie orale une fois par jour pendant les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours. La dose recommandée de dexaméthasone est de 40 mg par voie orale une fois par jour, les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques et des analyses biologiques.

Le traitement doit être arrêté en cas de progression de la maladie.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels une simple surveillance est recommandée 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.

Chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, les options thérapeutiques sont limitées (pas de standard établi).

L'indication du pomalidomide est très précise et restrictive, indiquant non seulement la ligne de traitement à partir de laquelle le pomalidomide peut être utilisé mais aussi les molécules à utiliser avant d'avoir recours à cette nouvelle alternative thérapeutique.

Ces critères d'utilisation restrictifs, propres au pomalidomide, identifient une population dans le myélome multiple pour laquelle le besoin médical n'est pas couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

À ce stade de la prise en charge du myélome multiple, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent d'IMNOVID dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Date de l'AMM	Statut	Indications
États-Unis	08/02/2013	Commercialisé	POMALYST (pomalidomide) is indicated for patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and bortezomib and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.
Pays de l'UE	5 août 2013	Procédure en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot MM-003 analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Étude MM-003

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association pomalidomide + dexaméthasone à faible dose (80 à 160 mg) (Pom/dex) à celles d'un traitement par dexaméthasone à forte dose (240 mg à 480 mg) (HDex) chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire à au moins deux traitements antérieurs ayant comporté le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement.

Traitements administrés

Les patients du groupe pomalidomide ont été traités par une dose de 4 mg par jour administrée du jour 1 au jour 21 par cycle de 28 jours associée à la dexaméthasone administrée les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours à la dose de 40 mg chez les patients de 75 ans ou moins et de 20 mg chez ceux de plus de 75 ans (**groupe Pom/dex**).

Les patients du groupe dexaméthasone à forte dose ont été traités par une dose de 40 mg (patients de 75 ans ou moins) ou de 20 mg (patients de plus de 75 ans) administrée les jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20 de chaque cycle de 28 jours (**groupe HDex**).

Tous les patients du groupe Pom/dex et les patients du groupe HDex présentant des antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire devaient être traités également par une thromboprophylaxie comprenant : aspirine à faible dose, héparine de bas poids moléculaire ou autre traitement anticoagulant pendant toute la durée de l'étude.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était **la survie sans progression**, définie comme la durée entre la randomisation et la première survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie¹ selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) ou décès, quelle qu'en soit la cause. La progression et la date de progression ont été établies en aveugle par un comité d'adjudication centralisé et indépendant (IRAC).

¹ Les critères de progression du myélome multiple étant (IMWG) :

Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse de d'un ou plusieurs composants suivants :

- Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/dl)
- Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg/24h)
- Si les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les FLC impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/dl)
- Si, ni les Ig monoclonales sériques et urinaires, ni le dosage des chaînes légères libres ne sont mesurables : le pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$)

OU développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmocytomes des tissus mous

OU hypercalcémie (calcium sérique corrigé $> 11,5$ mg/dl ou $2,65$ mmol/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes.

Critères de jugement secondaires

Les principaux critères secondaires de jugement ont été :

- le temps jusqu'à progression, défini comme le délai entre la randomisation et la première documentation d'une progression confirmée par le Comité indépendant,
- la survie globale,
- la réponse au traitement selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) évaluée par le comité indépendant (IRAC),
- le pourcentage de réponse objective selon les critères de l'European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) évaluée par les investigateurs,
- le délai de réponse,
- la durée de la réponse,
- la réponse clinique (délai d'augmentation de l'hémoglobine, délai d'amélioration de la douleur osseuse, délai d'amélioration de la fonction rénale, délai d'amélioration de l'indice de performance ECOG),
- l'amélioration de la qualité de vie évaluée par l'European Organization for Research and Treatment of Cancer QoL Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma (EORTC QLQ-MY20), le Cancer QoL Questionnaire for Patients with Cancer (EORTC QLQ-C30), et l'EQ-5D². Ces données n'ont pas été analysées au moment de l'analyse principale et n'ont pas été soumises à l'EMA,
- la tolérance.

Déroulement de l'étude

Après une phase de pré-inclusion de maximum 4 semaines, les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement de l'étude.

La fin de la phase de traitement de l'étude correspondait à la date de progression de la maladie. Les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une intolérance au traitement ou par décision personnelle continuaient à être suivi pour l'évaluation de la survie sans progression tous les 28 jours.

Dans tous les cas, après progression de la maladie, les patients entraient dans une phase de suivi à long terme de la survie globale, phase durant laquelle une évaluation était réalisée tous les 3 mois jusqu'au décès ou pendant 5 ans depuis la randomisation, selon l'événement survenant en premier. Au cours de cette phase, la survie globale et la survenue de seconds cancers primitifs étaient étudiées.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge de 18 ans ou plus,
- diagnostic de myélome multiple documenté et mesurable (protéine M sérique $\geq 0,5$ g/dl ou protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures),
- au moins deux traitements antérieurs du myélome multiple³,
- une maladie réfractaire ou en rechute et réfractaire définie par une progression pendant le traitement ou dans les 60 jours après la fin du dernier traitement,
- patients ayant déjà été traités par le lénalidomide et le bortézomib (au moins 2 cycles consécutifs), administrés seuls ou en association,
- en échec à la fois au lénalidomide et au bortézomib⁴,

² L'EQ-5D (EuroQoL Group) comprend 5 questions explorant les aspects suivants : la mobilité, la capacité à se laver et s'habiller, les activités quotidiennes, la gêne et douleur, l'anxiété ainsi qu'un score de perception de sa qualité de vie.

³ Un traitement d'induction suivi d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement de consolidation ou d'entretien était considéré comme une ligne de traitement.

⁴ Echec au dernier traitement comprenant du lénalidomide, à savoir :

- Maladie en progression pendant ou dans les 60 jours suivant le traitement par lénalidomide, ou
- En cas de réponse antérieure au lénalidomide (\geq réponse partielle), les patients devaient avoir été en rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Echec au dernier traitement comprenant du bortézomib, à savoir :

- Maladie en progression pendant ou dans les 60 jours suivant le traitement par bortézomib, ou

- patients ayant déjà été traités par un agent alkylant⁵,
- indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 ou 2,
- acceptation des mesures contraceptives.

Les principaux critères de non inclusion étaient :

- une anomalie biologique, notamment : neutropénie (< 1 000/μl), cytopénie, insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine < 45 ml/min, une hypercalcémie (> 14 mg/dl), une anémie (Hb < 8 g/dl), une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT ou ALAT > 3 fois la limite haute de la normale), une hyperbilirubinémie (bilirubine sérique totale > 2.0 mg/dL ou > 3.0 fois la limite haute de la normale pour les patients ayant une hyperbilirubinémie bénigne héréditaire),
- un antécédent de tumeur maligne autre que le myélome multiple datant de moins de 5 ans,
- un antécédent de traitement par le pomalidomide,
- une résistance à la dexaméthasone à haute dose,
- l'éligibilité à l'autogreffe,
- une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, un antécédent d'infarctus du myocarde de moins d'un an, un angor instable ou mal contrôlé,
- une neuropathie de grade ≥ 2.

Méthodologie :

La randomisation (2 : 1) était stratifiée selon :

- l'âge des patients (≤ 75 ans versus > 75 ans),
- la réponse au traitement (le groupe « **réfractaires** » défini dans le protocole par une progression pendant ou dans les 60 jours après l'arrêt du traitement par le lénalidomide et par le bortézomib ; le groupe « **en rechute et réfractaires** » défini dans le protocole comme les patients ayant présenté au moins une réponse partielle et dont la maladie a progressé dans les 6 mois ayant suivi l'arrêt du traitement par le lénalidomide et/ou le bortézomib ; le groupe « **réfractaires/intolérants** » défini dans le protocole comme les patients qui ont présenté une intolérance ou une toxicité après un minimum de 2 cycles de bortézomib et/ou de lénalidomide),
- le nombre de traitements antérieurs du myélome multiple (2 versus 3 ou plus).

Taille de l'échantillon

Il était prévu d'inclure 426 patients (284 dans le groupe pomalidomide et 142 dans le groupe dexaméthasone). L'analyse de la survie sans progression était prévue après la survenue de 242 événements (progression ou décès) permettant d'assurer une puissance de 85% pour détecter un hazard ratio de 1,5 entre les deux traitements (dexaméthasone haute dose versus pomalidomide + dexaméthasone faible dose, 5 mois versus 7,5 mois) avec un risque α bilatéral de 0,05.

Le choix du comparateur : la dexaméthasone à forte dose, dans l'essai MM-003, repose principalement sur les éléments suivants :

- la dexaméthasone est l'une des options thérapeutiques proposée par la Société Française d'Hématologie pour les rechutes ultérieures (au-delà de la première rechute, référentiel SFH 2009).

- En cas de réponse antérieure au bortézomib (≥ réponse partielle), les patients devaient avoir été en rechute dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Ou les patients qui n'ont pas eu de réponse meilleure qu'une réponse mineure et ont présenté une intolérance ou une toxicité après un traitement comprenant du bortézomib (minimum de 2 cycles de traitement).

⁵ Dans le cadre d'une autogreffe, ou au minimum 6 cycles consécutifs comportant un alkylant, ou progression malgré un traitement par alkylant à condition que ce dernier ait été administré pendant au moins deux cycles.

- la dexaméthasone à forte dose a été le comparateur des essais d'enregistrement du bortézomib et du lénalidomide dans le myélome multiple en rechute (respectivement APEX⁶ et CC5013-MM-009 et 010⁷)
- la comparaison à la dexaméthasone faible dose en monothérapie n'était pas une option dans la mesure où ce traitement n'a fait l'objet d'aucune évaluation clinique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de l'essai (population ITT)

	Pom/dex (n=302)	HDex (n=153)	Total (n=455)
Age (années)			
Médiane (extrêmes)	64,0 (35,0 ;84,0)	65,0 (35,0 ;87,0)	64,0 (35,0 ;87,0)
Ancienneté du diagnostic (années)			
Moyenne (écart type)	6,2 (4,02)	6,5 (3,63)	6,3 (3,89)
Médiane (extrêmes)	5,3 (0,6 ;30,0)	6,1 (0,9 ;21,1)	5,6 (0,6 ;30,0)
Stade de la maladie à l'inclusion*, n (%)			
I	21 (7,0)	12 (7,8)	33 (7,3)
II	95 (31,5)	37 (24,2)	132 (29,0)
III	177 (58,6)	103 (67,3)	280 (61,5)
Manquant	9 (3,0)	1 (0,7)	10 (2,2)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	110 (36,4)	36 (23,5)	146 (32,1)
1	138 (45,7)	86 (56,2)	224 (49,2)
2	52 (17,2)	25 (16,3)	77 (16,9)
3	0	3 (2,0)	3 (0,7)
Manquant	2 (0,7)	3 (2,0)	5 (1,1)
Anomalie cytogénétique, n (%)			
Patients à haut risque**	130 (43,0)	57 (37,3)	187 (41,1)
Non à haut risque	91 (30,1)	47 (30,7)	138 (30,3)
Donnée manquante	81 (26,8)	49 (32,0)	130 (28,6)
Haut risque modifié***	77 (25,5)	35 (22,9)	112 (24,6)
Type de myélome, n (%)			
Ig A	267 (88,4)	125 (81,7)	392 (86,2)
Ig G	77 (25,5)	30 (19,6)	107 (23,5)
Ig M	187 (61,9)	89 (58,2)	276 (60,7)
Ig D	1 (0,3)	1 (0,7)	2 (0,4)
Ig D	2 (0,7)	5 (3,3)	7 (1,5)
Non détecté	35 (11,6)	28 (18,3)	63 (13,8)
Type de chaîne légère, n (%)			
Kappa	214 (70,9)	96 (62,7)	310 (68,1)
Lambda	88 (29,1)	57 (37,3)	145 (31,9)
Myélome à chaîne légère, n (%)			
Kappa	35 (11,6)	28 (18,3)	63 (13,8)
Lambda	25 (8,3)	13 (8,5)	38 (8,4)
Lambda	10 (3,3)	15 (9,8)	25 (5,5)
Présence de lésions osseuses, n (%)	202 (66,9)	101 (66,0)	303 (66,6)
Présence de plasmocytomes, n (%)	26 (8,6)	13 (8,5)	39 (8,6)
Bêta-2 microglobuline (mg/l)			
N	290	148	438
Moyenne (écart type)	5,3 (3,31)	5,4 (3,40)	5,3 (3,34)
Médiane (extrêmes)	4,6 (1,6 ;31,8)	4,4 (1,6 ;30,0)	4,5 (1,6 ;31,8)
Répartition, n (%)			
< 3,5 mg/l	92 (30,5)	45 (29,4)	137 (30,1)

⁶ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. Blood. 2007 ; 110: 3557-3560.

⁷ Weber D, Dimopoulos M, Chen C et al. Lénalidomide plus dexaméthasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 ; 357 :2133-42.

3,5 - < 5,5 mg/l	105 (34,8)	47 (30,7)	152 (33,4)
≥ 5,5 mg/l	93 (30,8)	56 (36,6)	149 (32,7)
Donnée manquante	12 (4,0)	5 (3,3)	17 (3,7)

L'ancienneté médiane du diagnostic était de 5,6 ans ; 61,5% des patients présentaient un myélome multiple de stade III à l'inclusion (classification de Durie et Salmon) et majoritairement un score ECOG de 0 (32%) et 1 (49%). Un peu plus de 40% des patients présentaient un haut risque cytogénétique, défini comme une délétion 13q14, une délétion 17p13, une translocation (4p16 ;14q32) et/ou une translocation (14q32 ;16q23).

Avant l'inclusion dans l'étude, 99,6% des patients avaient déjà été traités par un traitement immunomodulateur, 98,7% par des alkylants (parmi lesquels environ 70% ont été traités par autogreffe et 20% ont reçu au moins une fois un alkylant pour plus de 6 cycles en dehors de toute autogreffe), 99,8% par un inhibiteur du protéasome et 100% par des corticoïdes

Parmi les patients de l'étude, environ 90% des patients étaient réfractaires au légalidomide, 78% au bortézomib et 72% étaient réfractaires au légalidomide et au bortézomib.

Les 2 groupes de l'étude semblent comparables sur le caractère réfractaire des patients.

Tableau 2 : Traitements antérieurs du myélome multiple (population ITT)

n (%)	Pom/dex (n=302)	HDex (n=153)	Total (n=455)
Nombre de traitements antérieurs			
Moyenne (écart type)	5,1 (2,07)	5,2 (2,25)	5,1 (2,13)
Médiane (extrêmes)	5,0 (1,0 ;14,0)	5,0 (2,0 ;17,0)	5,0 (1,0 ;17,0)
Répartition			
2 traitements antérieurs	17 (5,6)	8 (5,2)	25 (5,5)
≥ 3 traitements antérieurs	285 (94,4)	145 (94,8)	430 (94,5)
Traitements antérieurs			
Autogreffe de cellules souches	214 (70,9)	106 (69,3)	320 (70,3)
Radiothérapie	108 (35,8)	48 (31,4)	156 (34,3)
Chirurgie carcinologique	25 (8,3)	17 (11,1)	42 (9,2)
Statut des patients*			
Patients réfractaires	249 (82,5)	125 (81,7)	374 (82,2 ^b)
Patients en rechute et réfractaires	8 (2,6)	5 (3,3)	13 (2,9)
Patients réfractaires/intolérants	45 (14,9)	23 (15,0)	68 (14,9)
Patients réfractaires à la dernière ligne de traitement	288 (95,4)	147 (96,1)	435 (95,6)

* D'après le protocole de l'étude, les statuts sont définis ainsi :

- « réfractaires » : patients dont la maladie a progressé pendant ou dans les 60 jours après l'arrêt du traitement par légalidomide et du traitement par bortézomib,

- « en rechute et réfractaires » : patients ayant présenté au moins une réponse partielle et dont la maladie a progressé dans les 6 mois ayant suivi l'arrêt du traitement par légalidomide et/ou bortézomib,

- « réfractaires/intolérants » : patients qui ont présenté une intolérance ou une toxicité après un minimum de 2 cycles de bortézomib et/ou de légalidomide.

Résultat sur le critère de jugement principal :

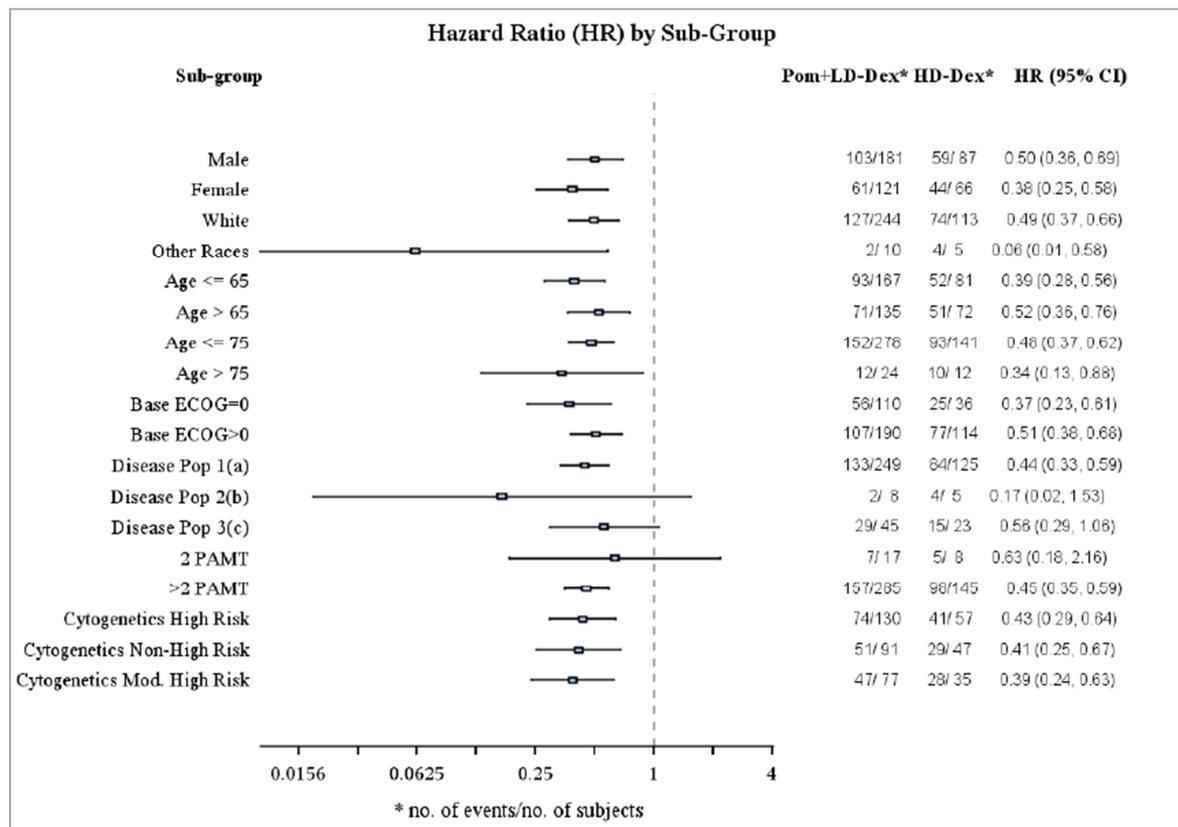
L'analyse finale de la survie sans progression, effectuée après la survenue de 267 événements (clôture de la base le 7 septembre 2012) ; correspondant à un suivi médian de 18,1 semaines (soit environ 4,2 mois).

La médiane de survie sans progression (critère principal), évaluée par l'IRAC, a été plus longue dans le groupe Pom/dex (15,7 semaines, IC95% [13,0 ; 20,1]) que dans le groupe HDex (8,0 semaines, IC95% [7,0 ; 9,0]), soit une différence de près de 2 mois (7,7 semaines, HR=0,45 (IC95% [0,35 ; 0,59]), p<0,001).

^b Pourcentage basé sur l'évaluation par les médecins investigateurs. Ce pourcentage est égal à 72% lorsque l'aspect double réfractaire a été confirmé par IRAC.

Le résultat de la survie sans progression dans les sous-groupes a été globalement concordant avec celui observé dans la population ITT pour les deux groupes de traitement.

Figure 1 : Analyse en sous-groupes de la survie sans progression en fonction du sexe, de la race, du score ECOG, des facteurs de stratification et du profil cytogénétique



Résultats sur les critères secondaires :

- Survie globale

A la date de l'analyse principale, 226 (74,8%) des patients du groupe Pom/dex et 95 (62,1%) de ceux du groupe HDex étaient toujours en vie. L'analyse de la survie globale fondée sur une analyse intermédiaire a montré une médiane de survie globale non atteinte dans le groupe Pom/dex (borne inférieure de l'intervalle de confiance = 48,1 semaines) et estimée à 34,0 semaines dans le groupe HDex (IC95% [23,4 ; 39,9]). A la date d'analyse, 29% des patients du groupe HDex ont reçu un traitement par pomalidomide suite à une progression.

- Réponse au traitement selon les critères de l'IMWG évaluée par IRAC

Près de 17% des patients traités par Pom/dex ont présenté au moins une réponse partielle contre près de 4% chez les patients traités par HDex ($p < 0,001$).

Près de 80% des patients du groupe Pom/dex ont présenté au moins une maladie stable contre 57% dans le groupe HDex.

- Réponse au traitement selon les critères de l'European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) évaluée par les investigateurs

Plus de 23% des patients traités par Pom/dex ont présenté au moins une réponse partielle contre près de 6% des patients traités par HDex ($p < 0,001$).

Plus de 73% des patients du groupe Pom/dex ont présenté au moins une maladie stable contre 56% des patients du groupe HDex.

- Délai d'apparition de la réponse au traitement et durée de la réponse

Chez les 50 patients (16,6%) traités par Pom/dex ayant présenté au moins une réponse partielle, le délai médian d'apparition de la réponse (TTR) a été de 8,1 semaines, comparable aux 7,9 semaines observées chez les 6 patients (3,9%) qui ont répondu à un traitement par HDex.

La durée médiane de la réponse a été de 32,0 semaines chez les 50 patients (16,6%) traités par Pom/dex ayant présenté au moins une réponse partielle et de 28,6 semaines chez les 6 patients (3,9%) qui ont répondu à un traitement par HDex.

- Réponse clinique

La clairance de la créatinine est restée comparable à la clairance initiale ou a été améliorée chez la majorité des patients des 2 groupes de traitement (stabilisation et amélioration de la clairance initiale chez respectivement 53% et 28% des patients du groupe Pom/dex et chez respectivement 44% et 25% des patients du groupe HDex).

Une augmentation de l'hémoglobine a été observée de façon similaire dans les deux groupes : 40% des patients du groupe Pom/dex et 45% des patients du groupe HDex.

Les douleurs osseuses (classées « absentes », « faibles », « moyennes », « très importantes ») ont été améliorées (Pom/dex : 38,1%, HDex : 32,6%) ou sont restées stables (Pom/dex : 48,7%, HDex : 51,2%) au cours de l'étude chez la majorité des patients et dans les deux groupes de traitement :

- la douleur « absente » est restée stable chez 27% des patients Pom/dex contre 17,4% des patients HDex,
- la douleur « faible » est restée stable chez 16% des patients dans les 2 bras,
- la douleur « moyenne » est restée stable chez 4% des patients Pom/dex contre 9% des patients HDex,
- la douleur « très importante » est restée stable chez 2% des patients Pom/dex contre 8% des patients HDex.

Le score de performance ECOG est resté stable chez environ 2/3 des patients (Pom/dex : 63,8%, HDex : 65,8%) et amélioré chez un peu plus de 10% des patients des deux groupes de traitement (Pom/dex 16,7%, HDex : 11,1%).

- Qualité de vie

Les données de qualité de vie présentées n'ont pas été examinées par le CHMP dans le cadre de la demande d'AMM.

La qualité de vie a été évaluée par les questionnaires de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pour les malades atteints de cancer (QLQ-C30) et pour les malades atteints de myélome multiple (QLQ-MY20), ainsi que par le questionnaire EuroQol 5D⁹ (EQ-5D).

Le pourcentage de données de qualité de vie disponibles a été important dans les 1^{ers} cycles de traitement, dans les deux groupes, mais a diminué par la suite, du fait de la sortie d'étude progressive des patients, principalement liée à la progression de la maladie. En effet, au cycle 5, les données de qualité de vie ont été disponibles chez 35% des patients du groupe Pom/dex et chez seulement 17% des patients du groupe HDex. De ce fait aucune conclusion ne peut être retenue sur ce critère.

⁹ L'EQ-5D (EuroQol Group) comprend 5 questions explorant les aspects suivants : la mobilité, la capacité à se laver et s'habiller, les activités quotidiennes, la gêne et douleur, l'anxiété ainsi qu'un score de perception de sa qualité de vie.

Une analyse d'efficacité avec un suivi médian de 10 mois contre 4,2 mois dans l'analyse principale est proposée. Cependant, elle n'a concerné qu'un faible effectif : 20% des patients du groupe Pom/dex et 7% de ceux du groupe HDex qui étaient encore en cours de traitement dans le cadre de cette étude.

Tableau 3 : Effectifs de l'étude à la date du 1^{er} mars 2013 (suivi médian de 10 mois) et motifs d'arrêt de l'étude (population ITT)

n (%)	Pom/dex	HDex
Patients en cours de traitement	60 (20)	11 (7)
Patients ayant arrêté le traitement	242 (80)	142 (93)
Raisons d'arrêt		
Progression de la maladie	163 (54)	92 (60)
Événement indésirable	26 (9)	16 (10)
Décès	23 (8)	17 (11)
Décision du patient	8 (3)	6 (4)
Perdu de vue	2 (1)	1 (1)
Autre	20 (7)	10 (7)

08.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 9,7% dans le groupe Pom/dex versus 5,4% dans le groupe HDex.

La fréquence des événements indésirables (EI) graves a été similaire dans les deux groupes de traitement : au moins un EI grave a été observé chez 153 patients (51,0%) du groupe Pom/dex et chez 75 patients du groupe HDex (50,3%).

Les EI graves les plus fréquemment observés l'ont été à une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement. Il s'agissait de pneumonies (9,3% dans le groupe Pom/dex et 8,7% dans le groupe HDex) et d'une dégradation de l'état général (respectivement 7,3% et 7,4%).

D'autres EI graves ont été observés avec une incidence différente : un choc septique plus fréquent dans le groupe HDex (4,0% versus 1,0%) et une neutropénie fébrile plus fréquente dans le groupe Pom/dex (4,0% versus 0%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III ouverte randomisée (2 :1) a comparé l'association pomalidomide + dexaméthasone à faible dose [80 à 160 mg] (Pom/dex) à la dexaméthasone à forte dose [240 mg à 480 mg] (HDex) chez 455 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire à au moins deux traitements dont lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement.

Parmi les patients de l'étude, environ 90% des patients étaient réfractaires au lénalidomide, 78% au bortézomib et 72% étaient réfractaires au lénalidomide et au bortézomib.

Dans le groupe Pom/dex le pomalidomide était administré à la dose de 4 mg/j de J1 à J21 par cycle de 28 jours et la dexaméthasone à la dose de 40 mg/j chez les patients d'âge ≤ 75 ans et 20 mg chez ceux d'âge > 75 ans, administrée à J1, J8, J15 et J22 de chaque cycle de 28 jours

Dans le groupe HDex la dexaméthasone était administrée à la même dose de 40 mg/j chez les patients d'âge ≤ 75 ans et 20 mg chez ceux d'âge > 75 ans, mais administrée plus souvent de J1 à J4 puis de J9 à J12 puis de J17 à J20 de chaque cycle de 28 jours.

Après un suivi médian de 18,1 semaines (soit environ 4,2 mois), la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal), évaluée par un comité indépendant, a été plus longue dans le groupe Pom/dex (15,7 semaines, IC95% [13,0 ; 20,1]) que dans le groupe HDex 8,0 semaines, IC95% [7,0 ; 9,0]), soit une différence de près de 2 mois (7,7 semaines, HR=0,45 (IC95% [0,35 ; 0,59]), p<0,001).

La médiane de survie globale fondée sur une analyse intermédiaire a été non atteinte dans le groupe Pom/dex (borne inférieure de l'IC95%= 48,1 semaines) et estimée à 34,0 semaines dans le groupe HDex (IC95% [23,4 ; 39,9]). A noter qu'à la date de cette analyse, 29% des patients du groupe HDex avait reçu du pomalidomide en raison d'une progression.

Près de 17% des patients traités par Pom/dex ont présenté au moins une réponse partielle contre près de 4% chez les patients traités par HDex. Près de 80% des patients du groupe Pom/dex ont présenté au moins une maladie stable contre 57% dans le groupe HDex.

Les données de qualité de vie recueillies ont été limitées (chez 35% des patients du groupe Pom/dex et chez 17% des patients du groupe HDex) et ne permettent pas de tirer de conclusion sur ce critère.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment observés ont eu une incidence comparable dans les deux groupes notamment la pneumonie (9,3% dans le groupe Pom/dex et 8,7% dans le groupe HDex) et la dégradation de l'état général (7,3% vs 7,4%). En revanche les chocs septiques (4,0% versus 1,0%) ont été plus fréquents dans le groupe HDex et la neutropénie fébrile (4,0% versus 0%) dans le groupe Pom/dex.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

En complément du suivi habituel de pharmacovigilance, le pomalidomide fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen dont les mesures additionnelles de minimisation du risque. Il comprend notamment :

- une communication aux professionnels de la santé destinée à les informer des exigences définies pour ce PGR,
- un guide d'information aux professionnels de la santé comprenant des informations sur le produit, les obligations dues prescripteurs en matière de prescription,
- les conseils de sécurité applicables aux patients concernant la minimisation des risques,
- un programme de prévention de la grossesse et des conseils de sécurité pour les femmes en âge de procréer et pour les hommes.

Un registre post-AMM non interventionnel de patients traités par le pomalidomide pour un myélome multiple en rechute et réfractaire est prévu afin de suivre la fréquence de survenue d'effets indésirables et surveiller l'application et le respect du programme de prévention de la grossesse, l'utilisation hors AMM et le système de distribution contrôlée au niveau national en accord avec les autorités compétentes nationales.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{10, 11} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009¹².

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.

Patients symptomatiques

Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement accru la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans¹³. Après ACSP, le recours à une chimiothérapie de consolidation puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et en cours d'investigation.

Chez les patients âgés ≤ 65 ans le schéma de référence associe¹⁴ :

¹⁰ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 2.2013. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

¹¹ Harousseau JL, Dreyling M on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;21 Suppl.5: v155-7.

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 Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. March 2008; 111, : 2521-2526.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Guide Affection de Longue Durée Myélome Multiple, décembre 2010. Accessible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1021524/fr/ald-n-30-guide-medecin-sur-le-myelome-multiple

- une chimiothérapie d'induction de 3 ou 4 cycles qui comporte habituellement 3 médicaments: bortézomib-dexaméthasone associé soit à un alkylant (cyclophosphamide, schéma VCD), soit à un immuno-modulateur (thalidomide, schéma VTD), soit à une anthracycline (adriamycine, schéma PAD)..
- puis un prélèvement par cytophères de cellules souches hématopoïétiques autologues (cellules souches du sang périphérique ou CSP)
- puis melphalan à forte posologie (habituellement 200 mg/m²) suivie de la réinjection des CSP (autogreffe de CSP ou ASCP).

La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois. Des études sont en cours quant à l'intérêt d'un traitement de consolidation et/ou d'entretien administré(s) après l'autogreffe.

Chez les patients âgés de > 65 ans ou plus ou inéligibles à une ACSP, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé soit au thalidomide » (MPT) soit au bortézomib (MPV). Cette chimiothérapie est habituellement administrée sur des cycles de 5 à 6 semaines pour un total de 9 à 12 cycles.

Chez les patients âgés de > 65 ans ou non éligibles à la greffe et non éligibles au thalidomide ou au bortézomib en raison d'une neuropathie l'association bendamustine/prednisone est une alternative en 1^{ère} ligne aux deux traitements de référence

Première rechute :

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

La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurement, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des co-morbidités. Sont proposés :

- soit une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- soit le bortézomib, le lénalidomide ou le thalidomide¹⁵, le plus souvent associés à la dexaméthasone, et parfois avec un 3^{ème} médicament, notamment un alkylant.

A partir de la seconde rechute

Le choix dépend des mêmes paramètres que précédemment notamment de l'efficacité, et de la tolérance des traitements antérieurs. Des combinaisons incluant ces »imib », les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Après utilisation des molécules disponibles, les rechutes peuvent faire l'objet d'études de phase I/II.

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

¹⁵ Pris en charge à titre dérogatoire tel que prévu à l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, dans certaines indications parmi lesquelles le MM en rechute.

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).
- ▶ IMNOVID est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée, à ce stade de la prise en charge.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de recours.

▶ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le myélome multiple peut être considéré comme modéré. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication (myélome en rechute et réfractaire après au moins deux traitements, dont REVLIMID et VELCADE) est faible.

L'amélioration de la prise en charge du myélome multiple constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004¹⁶, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques].

Au vu des données des essais cliniques disponibles [une étude de supériorité en association à la dexaméthasone versus dexaméthasone seule montrant, après un suivi limité à 4,2 mois, un gain modeste en termes d'efficacité en faveur d'IMNOVID, notamment sur la survie sans progression (gain limité de 2 mois) sans gain démontré sur la survie globale, avec une tolérance comparable], il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est attendu pour la spécialité IMNOVID en association à la dexaméthasone.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique est acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins (données insuffisantes).

Ainsi, la spécialité IMNOVID en association à la dexaméthasone, en tant qu'alternative thérapeutique supplémentaire en association pour ces patients en situation d'impasse thérapeutique, ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité IMNOVID dans cette indication.

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

¹⁶ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible d'IMNOVID est représentée par les patients ayant un myélome multiple en rechute, préalablement traités par lénalidomide et bortézomib, et en progression pendant leur dernière ligne de traitement (3^{ème} ligne et plus).

Les projections de l'INVS indiquent une incidence du myélome multiple de 5 930 patients en 2011. Le taux d'évolution annuel de l'incidence entre 2000 et 2005 est 1,3% (taux pondéré hommes femmes - INVS)¹⁷

On estime alors une projection pour 2014 d'environ 6 200 patients incidents.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%^{18, 19} (soit 930 à 1240 patients).

L'étude MyMOSA (descriptive, non interventionnelle, multicentrique, transversale), réalisée afin de décrire la prise en charge d'un myélome multiple en France, a révélé qu'environ un tiers des patients traités dans le cadre du myélome multiple sont des patients en 3^{ème} ligne et au-delà. Par conséquent, la population cible d'IMNOVID peut être estimée à environ 1600 à 1700 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'IMNOVID (1 mg, 2 mg, 3 mg, et 4 mg), gélule, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁷ Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/comment_myelome.pdf

¹⁸ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005:340-345.

¹⁹ He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

ANNEXE 1 : DEFINITION DES CATEGORIES DE REPONSES SELON LES DIFFERENTS CRITERES

1. IMWG (International Myeloma Working Group)

Catégorie de réponse ^a	Critères
sCR Réponse complète stricte	CR plus <ul style="list-style-type: none"> • Ratio FLC Normal, et • Absence de cellules clonales dans la moelle osseuse^b par immunohistochimie ou immunofluorescence^c
CR Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation négative, et • Disparition des plasmacytomes du tissu mou, et • ≤5% plasmocytes dans la moelle osseuse^b
VGPR Très bonne réponse partielle	<ul style="list-style-type: none"> • Détection de la protéine monoclonale par immunofixation (et non par électrophorèse), ou • Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire <100 mg par 24 h
PR Réponse partielle	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction ≥50% de la protéine monoclonale sérique et réduction de la protéine monoclonale urinaire ≥90% ou de <200 mg par 24 h • Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable, une baisse ≥50% de la différence entre les taux de CLL doit s'imposer • Si ni la protéine monoclonale, ni le dosage de chaînes légères libres ne sont mesurables, une baisse ≥50% des plasmocytes s'impose en lieu et place de la protéine monoclonale, pourvu que le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse soit ≥30% <p>En outre, si les plasmacytomes apparaissent, une réduction ≥50% de leur taille dans le tissu mou s'impose</p>
SD Maladie stable (utilisation non recommandée comme indicateur de réponse)	Critère non valable pour CR, VGPR, PR ou la progression de la maladie
Progression de la maladie	<p>Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 0,5 g/dl) • Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg/24h) • Si les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les FLC impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/dl) • Si, ni les Ig monoclonales sériques et urinaires, ni le dosage des chaînes légères libres ne sont mesurables : le pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être ≥10%) <p>OU Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmacytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmacytomes des tissus mous</p> <p>OU Hypercalcémie (calcium sérique corrigé > 11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes.</p>

CLL = chaîne légère libre, ^a : Toutes les catégories de réponse exigent deux évaluations consécutives effectuées avant le lancement de tout nouveau traitement ; Toutes les catégories n'exigent aucune preuve de nouvelles ou de progression des lésions osseuses si des radiographies (facultatives pour ces réponses) ont été effectuées, ^b : La confirmation par biopsie de la moelle osseuse est facultative, ^c : La présence/absence de cellules clonales est basée sur le ratio κ/λ. Un ratio κ/λ anormal par immunohistochimie et/ou immunofluorescence exige un minimum de 100 plasmocytes. Un ratio anormal reflétant la présence d'un clone anormal est un ratio κ/λ >4:1 ou <1:2.

2. EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplant)

PD

Progression de la maladie

- Protéine monoclonale sérique augmentée de > 25% ou
- Protéine monoclonale urinaire augmentée de > 25% ou
- Plasmocytes dans la moëlle osseuse augmentée de 25% ou
- Développement de nouvelles lésions ou augmentation des lésions osseuses
- Hypercalcémie
- Développement de nouveaux plasmocytomes ou augmentation de la taille des plasmocytomes existants

MR

Réponse mineure

- Protéine monoclonale sérique réduite de $\geq 25-49\%$
- Protéine monoclonale urinaire réduite de $\geq 50-89\%$
- Plasmocytes dans la moëlle osseuse réduits de $\geq 25-49\%$
- Pas de développement de lésions osseuses
- Taille des plasmocytomes dans les tissus mous réduite de $\geq 25-49\%$

PR

Réponse partielle

- Protéine monoclonale sérique réduite de $\geq 50\%$
- Protéine monoclonale urinaire réduite de $\geq 90\%$
- Plasmocytes dans la moëlle osseuse réduits de $\geq 50\%$
- Pas de développement de lésions osseuses
- Taille des plasmocytomes dans les tissus mous réduite de $\geq 50\%$

CR

Réponse complète

- Protéine monoclonale sérique réduite à 0%
- Disparition des plasmocytomes dans les tissus mous
- < 5% de plasmocytes dans la moëlle osseuse
- Pas de développement de lésions osseuses

SD

Maladie stable

- Ni MR ni PD