



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 6 janvier 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 janvier 2016
a fait l'objet d'une audition le 13 avril 2016.*

panobinostat

FARYDAK 10 mg, gélule

Boîte de 6 (CIP : 34009 300 246 6 9)

FARYDAK 15 mg, gélule

Boîte de 6 (CIP : 34009 300 246 8 3)

FARYDAK 20 mg, gélule

Boîte de 6 (CIP : 34009 300 246 9 0)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	L01XX42 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Modéré
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	FARYDAK en association au bortézomib et à la dexaméthasone est un 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	<u>Date initiale</u> : 28 août 2015 (procédure centralisée) <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : Soumission de l'analyse finale de la survie pour l'étude de phase III PANORAMA-1, Plan de Gestion des Risques et un plan de pharmacovigilance qui comprend une étude de phase I de pharmacocinétique et de tolérance chez les patients avec tumeurs solides à un stade avancé et dysfonction rénale, ainsi qu'une étude de sécurité non interventionnelle (PASS). Deux <u>ATU</u> nominatives (gliome infiltrant du tronc et myélome multiple) et une ATU de cohorte (3 août 2015) ont été accordées.												
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.												
Classification ATC	<table><tr><td>2014</td><td></td></tr><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XX</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XX42</td><td>Panobinostat</td></tr></table>	2014		L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XX	Autres antinéoplasiques	L01XX42	Panobinostat
2014													
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs												
L01	Antinéoplasiques												
L01X	Autres antinéoplasiques												
L01XX	Autres antinéoplasiques												
L01XX42	Panobinostat												

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités FARYDAK sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour le traitement du myélome multiple en rechute et/ou réfractaire, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, chez les patients ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.

Le principe actif de FARYDAK est le panobinostat qui est le premier médicament d'une nouvelle classe d'agents anticancéreux, les inhibiteurs d'histones désacétylases (HDAC). L'inhibition de l'activité HDAC entraîne une conformation ouverte de la chromatine qui permet l'activation de la transcription, notamment de protéines proapoptotiques. *In vitro*, l'accumulation des histones acétylées et d'autres protéines, induit un arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose de cellules transformées.

Deux ATU nominatives ont été octroyées (gliome infiltrant du tronc et myélome multiple) et quinze patients ont bénéficié d'une ATU de cohorte pour FARYDAK accordée le 3 août 2015.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Farydak doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose initiale recommandée de panobinostat est de 20 mg, administrée par voie orale une fois par jour, aux jours 1, 3, 5, 8, 10 et 12 d'un cycle de 21 jours. Les patients doivent être initialement traités pendant huit cycles. Chez les patients présentant un bénéfice clinique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant huit cycles supplémentaires. La durée totale de traitement peut aller jusqu'à 16 cycles (48 semaines).

Le panobinostat est administré en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, comme cela est indiqué dans les Tableaux 1 et 2. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du bortézomib et de la dexaméthasone doivent être consultés avant de débiter le traitement d'association, afin de déterminer si une réduction de la dose est nécessaire.

La dose recommandée de bortézomib est de 1,3 mg/m² administrée par injection. La dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg administrée par voie orale à estomac plein. »

Tableau 1. Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 1 à 8)

Cycles 1 à 8 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1			4			8			11			Période de repos
Dexaméthasone	1	2		4	5		8	9		11	12		Période de repos

Tableau 2. Calendrier recommandé pour l'administration du panobinostat en association avec le bortézomib et la dexaméthasone (cycles 9 à 16)

Cycles 9 à 16 (cycles de 3 semaines)	Semaine 1 Jours						Semaine 2 Jours						Semaine 3
Farydak	1		3		5		8		10		12		Période de repos
Bortézomib	1						8						Période de repos
Dexaméthasone	1	2					8	9					Période de repos

« Adaptations posologiques

Une modification de la dose et/ou du calendrier de traitement peut être requise en fonction de la tolérance individuelle. Lorsqu'un patient présente un effet indésirable, une évaluation clinique est nécessaire pour déterminer les modalités de poursuite du traitement.

Si une diminution de dose est requise, la dose de panobinostat doit être réduite par paliers de 5 mg (c'est-à-dire de 20 mg à 15 mg ou de 15 mg à 10 mg). La dose ne doit pas être réduite en dessous de 10 mg et le même calendrier de traitement (cycle de traitement de 3 semaines) doit être conservé. [...]

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

L'exposition plasmatique au panobinostat n'est pas modifiée chez les patients atteints d'un cancer ayant une insuffisance rénale légère à sévère. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la

dose initiale. Le panobinostat n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patients insuffisants hépatiques

[...] Les patients présentant une insuffisance hépatique légère doivent débiter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 15 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 15 mg à 20 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent débiter le traitement par panobinostat à une dose réduite à 10 mg pendant le premier cycle de traitement. Une augmentation de la dose de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient. La fréquence de surveillance de ces patients doit être augmentée durant le traitement par panobinostat, en particulier pendant la phase d'augmentation de la dose. Le panobinostat ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population. Une adaptation de la dose de bortézomib doit également être envisagée (se reporter au RCP du bortézomib et au Tableau 6 du RCP).

Population âgée

Chez les patients de plus de 65 ans, la fréquence de certains événements indésirables et des arrêts du traitement dus à des événements indésirables étaient plus élevés. Il est recommandé de surveiller les patients âgés de plus de 65 ans plus fréquemment, en particulier en ce qui concerne la thrombopénie et la toxicité gastro-intestinale (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Chez les patients âgés de >75 ans, selon l'état de santé général du patient et de ses pathologies concomitantes, une adaptation des doses initiales ou du calendrier d'administration des différents composants du traitement d'association peut être envisagée. Le panobinostat peut être démarré à une dose de 15 mg et, s'il est bien toléré lors du premier cycle, la dose de panobinostat peut être augmentée à 20 mg au second cycle. Le bortézomib peut être démarré à 1,3 mg/m² une fois par semaine aux jours 1 et 8, et la dexaméthasone à 20 mg aux jours 1 et 8.

Population pédiatrique

Il n'est pas pertinent d'utiliser le panobinostat chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans l'indication myélome multiple (voir rubrique 5.2 du RCP).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

Chez les patients prenant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A et/ou des inhibiteurs de P-gp, tels que, entre autres, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de panobinostat doit être réduite à 10 mg (voir rubrique 4.5). Si un traitement continu avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 est requis, une augmentation de la dose de panobinostat de 10 mg à 15 mg peut être envisagée en fonction de la tolérance du patient.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique et recevant concomitamment des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4, le traitement par panobinostat doit être évité en raison du manque d'expérience et de données de tolérance dans cette population de patients.

Un traitement par des inhibiteurs puissants de CYP3A4 ne doit pas être débuté chez les patients ayant déjà reçu une dose réduite de panobinostat en raison d'effets indésirables. Si cela est inévitable, les patients doivent être étroitement surveillés et une réduction de dose supplémentaire ou un arrêt du traitement peuvent être envisagés si cliniquement indiqué (voir rubrique 4.5 du RCP).

Mode d'administration

Farydak doit être administré par voie orale une fois par jour, uniquement les jours programmés et à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliment (voir rubrique 5.2 du RCP), et elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées. En cas d'oubli d'une dose, elle peut être prise jusqu'à 12 heures après l'heure prévue. En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante prescrite à l'heure habituelle. »

05 BESOIN THÉRAPEUTIQUE

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 an¹.

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{2,3} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009⁴. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) ; le carfilzomib, un autre inhibiteur du protéasome a obtenu l'AMM et est en cours d'évaluation.

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 symptomatiques⁵ (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 ans⁶.

Selon les recommandations, chez les patients âgés de 65 ans ou moins, le schéma de référence associe^{1,7} :

- une chimiothérapie d'induction de 3 ou 4 cycles qui comporte en première intention du bortézomib et de la dexaméthasone, fréquemment associé à un 3^{ème} médicament : un alkylant (cyclophosphamide, schéma VCD), un immunomodulateur (thalidomide : schéma VTD, ou lénalidomide), une anthracycline (doxorubicine, schéma PAD)
- puis un prélèvement par cytophérèse 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).

¹ Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes *Collection Les données INCa*. Janvier 2015 : 24-5.

² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2015. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

³ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133–7.

⁴ 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>

⁵ Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

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

⁷ 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

La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois. 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 inéligibles à une ACSP, le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe par melphalan/prednisone associé au thalidomide (MPT), au bortézomib (MPV) ou au lénalidomide. L'association de la dexaméthasone au lénalidomide (schéma venant d'obtenir une AMM en première ligne) ou au bortézomib est une alternative.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans ou non éligibles à la greffe, 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 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. Sont proposés :

- soit une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les jeunes patients après traitement de rattrapage,
- soit la dexaméthasone associée avec le bortézomib et/ou un immunomodulateur (lénalidomide ou thalidomide⁸), et parfois avec un 3^{ème} médicament, notamment un alkylant (cyclophosphamide).

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 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 la lénalidomide, le pomalidomide en association avec la dexaméthasone représente un traitement de recours⁹.

⁸ 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 myélome multiple en rechute.

⁹ Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de FARYDAK sont les médicaments indiqués en troisième ligne de traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire après avoir reçu du bortézomib et un immunomodulateur.

Il n'existe pas de traitement standard en cas de rechute ou de progression du myélome multiple.

Les spécialités suivantes disposent d'une AMM dans le myélome multiple sans précision de la ligne de traitement :

- ALKERAN (melphalan)
- ENDOXAN ASTA (cyclophosphamide)
- ONCOVIN (vincristine)

Les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone) à forte dose sont utilisés seuls ou en association aux cytotoxiques mentionnés ci-dessus.

Les spécialités IMNOVID (pomalidomide) ont l'AMM à ce jour dans une indication plus restreinte, car les patients doivent avoir reçu du bortézomib et un immunomodulateur en particulier : le lénalidomide. Le pomalidomide a été considéré comme un traitement de recours, chez les patients lourdement traités dans l'avis de la Commission du 8 janvier 2014.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	« 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. »	8 janv. 2014 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

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les médicaments cités sont tous des comparateurs pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités FARYDAK ont obtenu l'AMM en Europe, aux Etats-Unis et au Japon en 2015. La demande d'AMM est en cours d'évaluation au Canada. Elles sont actuellement prises en charge aux Etats-Unis, en Allemagne et en Suède.

08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FARYDAK s'appuie sur les données de :

- l'étude de phase III PANORAMA-1 (D2308)¹⁰ randomisée en double aveugle, versus placebo ayant inclus des patients ayant reçu entre une et trois lignes de traitement antérieurs ;
- l'étude de phase II PANORAMA-2 (DUS71)¹¹ non comparative ayant inclus des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement dont du bortézomib et un immunomodulateur.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III PANORAMA-1 (D2308)

L'étude PANORAMA-1 est une étude de phase III randomisée en double aveugle, en groupes parallèles.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans progression sous panobinostat versus placebo chez des patients traités par l'association bortézomib/dexaméthasone pour un myélome multiple, en rechute et/ou réfractaire à un précédent traitement autre que le bortézomib et ayant reçu entre un et trois traitements antérieurs. L'étude de la survie globale faisait partie des objectifs secondaires.

8.1.1.1 Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodes de l'étude PANORAMA-1.

Etude PANORAMA-1	
Dates et lieux	194 centres dans 34 pays dont 9 centres en France, 10 en Corée et en Espagne, 11 en Chine ainsi qu'en Italie, 14 au Japon, 17 en Allemagne et 28 aux Etats-Unis. Du 21 janvier 2010 au 29 juin 2015
Principaux critères d'inclusion	- patients âgés de plus de 18 ans, - antécédent de diagnostic de myélome multiple (classification IMWG 2003) avec les 3 critères : immunoglobuline monoclonale à l'électrophorèse + $\geq 10\%$ des plasmocytes dans la moelle osseuse (ou preuve du plasmocytome par biopsie) + lésions tissulaires ou organiques et symptômes associés, - de 1 à 3 lignes de traitement reçues - nécessité d'un nouveau traitement pour une des raisons suivantes : • rechute : progression de la maladie après au moins une réponse minimale ≥ 60 jours après la dernière dose du traitement précédent. • rechute + myélome réfractaire à une ligne de traitement autre que le bortézomib (défini par l'absence de réponse minimale ou par la progression de la maladie dans les 60 jours après la dernière dose). - taux de M-protéine sérique ≥ 10 g/L et/ou urinaire ≥ 200 mg/24 h, - score de performance ECOG ≤ 2, - constantes biologiques dans les normes fixées par le protocole dans les 3 semaines précédant l'instauration du traitement.

¹⁰ San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1195-206.

¹¹ Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood* 2013;122:2331-7.

Etude PANORAMA-1

Principaux critères de non inclusion	- patients réfractaires à la première ligne de traitement ou au bortézomib, - autre tumeur primitive dans les trois ans après la 1^{ère} dose du traitement à l'étude, - patients ayant reçu un traitement contre le myélome dans les 3 semaines précédentes, une immunothérapie ou une radiothérapie dans les 4 semaines, - traitement par acide valproïque nécessaire (inhibiteur HDAC), - toxicité liée aux traitements antérieurs non résolues et grade CTCAE<2, - maladies cliniquement significatives incluant affections cardiaques ou cérébrovasculaires, affections gastro-intestinales, diabète ou maladie broncho-pulmonaire non contrôlés, traitement induisant un risque de torsade de pointe ou allongement du QT.																
Déroulement de l'étude - Traitements administrés	Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 : • groupe panobinostat/bortézomib/dexaméthasone (PAN/BTZ/DEX) • groupe placebo/bortézomib/dexaméthasone (Plac/BTZ/DEX) La randomisation a été stratifiée sur le nombre de lignes de traitement reçues (≤2 versus 3), et sur l'utilisation de bortézomib ou non. L'étude s'est déroulée en trois étapes, avec une durée de traitement jusqu'à 48 semaines : • une 1^{ère} phase de traitement incluant 8 cycles de 21 jours, soit 24 semaines, • une 2^{ème} phase de traitement incluant 4 cycles de 42 jours, soit 24 semaines, uniquement pour les patients sans progression de la maladie et sans toxicité de grade CTCAE≥2, le premier jour du cycle 8, • une phase de suivi des patients une fois le traitement arrêté. Les schémas d'administration étaient les suivants : <table><tr><th>Médicaments</th><th>Panobinostat/Placebo</th><th>Bortézomib</th><th>Dexaméthasone</th></tr><tr><td>Posologie</td><td>20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)</td><td>1,3 mg/m² IV</td><td>20 mg PO</td></tr><tr><td>Administration 1^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8</td><td>J1, J3, J5, J8, J10, J12</td><td>J1 , J4, J8, J11</td><td>J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12</td></tr><tr><td>Administration 2^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12</td><td>J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33</td><td>J1, J8, J22, J29</td><td>J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30</td></tr></table>	Médicaments	Panobinostat/Placebo	Bortézomib	Dexaméthasone	Posologie	20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)	1,3 mg/m ² IV	20 mg PO	Administration 1 ^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8	J1, J3, J5, J8, J10, J12	J1 , J4, J8, J11	J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12	Administration 2 ^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12	J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33	J1, J8, J22, J29	J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30
Médicaments	Panobinostat/Placebo	Bortézomib	Dexaméthasone														
Posologie	20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)	1,3 mg/m ² IV	20 mg PO														
Administration 1 ^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8	J1, J3, J5, J8, J10, J12	J1 , J4, J8, J11	J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12														
Administration 2 ^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12	J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33	J1, J8, J22, J29	J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30														
Critère de jugement principal	Survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression ¹² , de rechute ou du décès.																
Parmi les critères de jugement secondaires	- Survie globale : durée entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Taux de réponse globale : pourcentage de patients avec une réponse complète¹⁰, une réponse presque complète, ou une réponse partielle à la fin du traitement. - Taux de réponse complète et presque complète - Délai de la réponse : durée entre la date de randomisation et la date de 1^{ère} réponse - Durée de la réponse : durée entre la date de 1^{ère} réponse et la date de 1^{ère} progression documentée, de rechute, ou de décès. - Délai de progression ou de rechute : durée entre la date de randomisation et la date de progression, rechute ou décès. - Qualité de vie évaluée par le questionnaire général QLQ-C30, le questionnaire spécifique au myélome QLQMY-20 et l'échelle FACT-OG-NTX (impact des neurotoxicités sur la qualité de vie).																
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Le nombre d'événements (progression, rechute ou décès) permettant de mettre en évidence, avec une puissance de 90 %, une amélioration de la survie sans progression de 2,7 mois en faveur du panobinostat (hypothèse d'une amélioration de 7,5 mois dans le groupe placebo et de 10,2 mois dans le groupe panobinostat, correspondant à un hasard ratio [HR] de 0,74) était de 460 au total (test bilatéral, α=0,05). En faisant l'hypothèse d'un taux de sortie d'étude de 20 %, le nombre de patients à inclure était de 762.																

¹² Les critères de progression de la maladie ou de réponses au traitement sont basés sur les critères modifiés de l'EBMT. Ces critères proviennent de d'une synthèse des critères définis par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation, l'International Bone Marrow Transplant Registry et L'American Bone Marrow Transplant Registry et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été conduite selon une procédure hiérarchisée, à savoir que la survie globale (critère secondaire) n'était testée que si l'analyse finale (et les deux analyses intermédiaires prévues au protocole) de la survie sans progression (critère principal) retrouvait une différence statistiquement significative :

- analyse finale de la survie sans progression entre les deux groupes, lorsque le nombre d'événements de progression ou décès avait atteint environ 460, par un test du log-rank bilatéral ($\alpha=0,048$ après consommation du risque α pour deux analyses intermédiaires), et un modèle de régression de Cox (*hazard ratio*), stratifié sur le nombre de lignes de traitement reçues et sur l'utilisation antérieure de bortézomib. De nombreuses analyses de sensibilité ont été effectuées selon différents scénarii pour les réponses manquantes.
- analyse de la survie globale (critère secondaire) par un test du log-rank bilatéral stratifié. Il était prévu que si la survie globale n'était pas significativement différente entre les groupes à la fin de l'analyse de la survie sans progression, une nouvelle analyse de la survie globale serait effectuée lorsque le nombre de décès aurait atteint 415.

Une analyse *post hoc* du sous-groupe correspondant à la population de l'AMM (patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur et traités par bortézomib et un immunomodulateur) a été effectuée¹³.

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement de l'étude

Au total, 768 patients ont été randomisés en deux groupes (population en intention-de-traiter, ITT), soit 387 patients dans le groupe PAN/BTZ/DEX (dont 382 traités) et 381 patients dans le groupe Plac/BTZ/DEX (dont 376 traités).

Près de 44 % des patients du groupe PAN/BTZ/DEX (n=169) et 50 % des patients du groupe Plac/BTZ/DEX (n=192) ont pu entrer dans la 2^{ème} phase du traitement¹⁴, après avoir été traités pendant 24 semaines (1^{ère} phase de traitement). Environ 27 % des patients de chaque groupe ont terminé les 12 cycles de traitement. Le principal motif d'arrêt du traitement était les événements indésirables (33,6 % des patients du groupe PAN/BTZ/DEX et 17,3 % des patients du groupe Plac/BTZ/DEX), ainsi que la progression de la maladie (21,2 % et 40,2 % respectivement).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients ainsi que les antécédents de traitement étaient similaires entre les groupes de traitement à l'inclusion. L'âge moyen des patients était de 62,1 ans ($\pm 9,4$), et 42,1 % des patients avaient 65 ans ou plus ans. Environ 53 % des patients étaient des hommes. La plupart des patients inclus avaient un statut ECOG de 0 à 1 (93,0 %). Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2. Compte tenu du nombre de données manquantes importantes, les résultats descriptifs des variables telles que les anomalies cytogénétiques ne sont pas présentées.

¹³ L'analyse *post hoc* du sous-groupe correspondant à la population de l'AMM a été réalisée par le laboratoire à la demande de la FDA et de l'EMA.

¹⁴ Pour rappel, la condition d'accès à la deuxième phase de traitement était de ne pas avoir de progression de la maladie ni de toxicité de grade CTCAE $\geq$ 2, le premier jour du cycle 8 (dernier cycle de la 1^{ère} phase de traitement de 24 semaines).

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude PANORAMA-1 (population ITT).

	Groupe PAN/BTZ/DEX N=387 (%)	Groupe Plac/BTZ/DEX N=381 (%)
Ancienneté du diagnostic (mois), médiane	37,1	38,9
Patients ayant eu une greffe de cellules souches, n (%)	215 (55,6)	224 (58,8)
Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)		
1	178 (46,0)	174 (45,7)
2 à 3	209 (54,0)	207 (54,3)
Traitements antérieurs reçus, n (%)		
Bortézomib	169 (43,7)	161 (42,3)
Lénalidomide	72 (18,6)	85 (22,3)
Thalidomide	205 (53,0)	188 (49,3)
Combinaison bortézomib/immunomodulateur	94 (24,3)	99 (26,0)
Définition du myélome à l'inclusion, n (%)		
Myélome en rechute	247 (63,8)	235 (61,7)
Myélome en rechute et réfractaire	134 (34,6)	141 (37,0)
Stade de la maladie à l'inclusion (classification ISS), n (%)		
I	156 (40,3)	152 (39,9)
II	104 (26,9)	92 (24,1)
III	77 (19,9)	86 (22,6)
Manquant	50 (12,9)	51 (13,4)
Type de myélome, n (%)		
Ig G	252 (65,1)	251 (65,9)
Ig A	90 (23,3)	86 (22,6)
Ig M	4 (1,0)	1 (0,3)
Ig D	3 (0,8)	3 (0,8)
Non détecté/ manquant	38 (9,9)	39 (10,3)
Type de chaîne légère, n (%)		
Kappa	241 (62,3)	219 (57,5)
Lambda	126 (32,6)	137 (36,0)
Non détecté/manquant	14 (3,6)	16 (4,2)
Myélome à chaîne légère, n (%)	24 (6,2)	19 (5,0)
Présence de lésions osseuses, n (%)	180 (46,5)	193 (50,7)
Manquant	43 (11,1)	45 (11,8)
Présence de plasmocytomes, n (%)	21 (5,4)	19 (5,0)

Résultats sur les critères de jugement

L'analyse de la survie sans progression a été effectuée après recueil de 467 événements de progression ou décès, soit à la date du 10 septembre 2013.

A l'issue d'un suivi médian de 29 mois dans les deux groupes, la survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe PAN/BTZ/DEX par rapport au groupe Plac/BTZ/DEX (HR=0,63) et la médiane de survie sans progression a été de 12 mois dans le groupe PAN/BTZ/DEX et de 8,1 mois dans le groupe Plac/BTZ/DEX (Tableau 3). Les analyses de sensibilité ont retrouvé des résultats similaires.

En termes de critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes pour la survie globale à la date du 10 septembre 2013. L'analyse de la survie globale a donc été reconduite et effectuée après recueil de 416 événements de survie globale, comme prévu au protocole, soit à la date du 29 janvier 2015 : aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes avec des médianes de survie de 40,3 et 35,8 mois respectivement (Tableau 3).

Parmi les critères de jugement secondaires issus de l'analyse non hiérarchisée, aucune différence significative n'a été retrouvée pour le taux de réponse globale, avec un pourcentage de 60,7 % (dont 10,9 % de réponse complète) dans le groupe PAN/BTZ/DEX et de 54,7 % (dont 5,8 % de réponse complète) dans le groupe Plac/BTZ/DEX. Les autres critères de jugement ont fait l'objet d'une analyse descriptive (Tableau 3).

Enfin, aucun test comparatif n'a été réalisé pour confronter les données de qualité de vie. Les résultats descriptifs montrent pour le groupe PAN/BTZ/DEX une dégradation des scores des critères de l'échelle QLQ-C30 jusqu'à la semaine 24, puis une progression jusqu'à la semaine 48

sans retour au score initial en particulier pour les patients du groupe PAN/BTZ/DEX. Les scores moyens des symptômes du questionnaire QLQ-MY20 et de l'échelle FACT-TOG-NTX n'ont pas été modifiés. Il faut souligner la diminution conséquente du nombre de questionnaires de qualité de vie remplis (n=64 à la semaine 48), impactant la représentativité de ces résultats.

Tableau 3. Résultats de l'étude PANORAMA-1 sur les critères de jugement (population ITT)

	Groupe PAN/BTZ/DEX N=387 (%)	Groupe Plac/BTZ/DEX N=381 (%)	p-value	HR ajusté IC 95 %
Critère de jugement principal : survie sans progression				
Patients avec événements de progression, rechute ou décès, <i>n</i> (%)	207 (53,5)	260 (68,2)	p<0,0001*	0,63* [0,52;0,76]
Dont progression de la maladie	164 (42,4)	231 (60,6)		
Dont rechute après réponse complète	20 (5,2)	15 (3,9)		
Dont décès	23 (5,9)	14 (3,7)		
Dont censures	180 (46,5)	121 (31,8)		
Médiane de survie sans progression (mois), <i>n</i> [IC95%]	12,0 [10,3;12,9]	8,1 [7,6;9,2]		
Critère de jugement secondaire (analyse hiérarchisée) : survie globale				
Analyse intermédiaire du 10 septembre 2013***				
Patients décédés (survie globale), <i>n</i> (%)	134 (34,6)	152 (39,9)	p=0,26*	0,87* [0,69;1,10]
Médiane de survie globale (mois), <i>n</i>	33,6	30,4		
Analyse finale du 29 juin 2015***				
Patients décédés (survie globale), <i>n</i> (%)	204 (52,7)	211 (55,4)	p=0,54*	0,94* [0,78;1,14]
Médiane de survie globale (mois), <i>n</i> [IC 95%]	40,3 [35,0;44,8]	35,8 [29,0;40,6]		
Autres critères de jugement secondaires				
Taux de réponse globale, <i>n</i> (%)	235 (60,7)	208 (54,6)	p=0,0873**	
Dont Réponse complète	42 (10,9)	22 (5,8)		
Dont Réponse presque complète	65 (16,8)	38 (10,0)		
Dont Réponse partielle	128 (33,1)	148 (38,8)		
Délai médian de réponse (mois), <i>n</i> [IC95%]	1,5 [1,4;1,6]	2,0 [1,6;2,8]		
Durée médiane de réponse (mois), <i>n</i> [IC95%]	13,1 [11,8;14,9]	10,9 [9,2;11,8]		
Délai médian de progression/rechute, <i>n</i> [IC95%]	12,7 [11,3;14,1]	8,5 [7,7;9,7]		

*test du log rank stratifié et ajusté sur le nombre de lignes de traitement antérieures et l'utilisation du bortézomib ou non.

**test de Cochran-Mantel-Haenszel

*** l'analyse de la survie globale était prévue à la date d'analyse de la survie sans progression puis, en cas de négativité du test, l'analyse finale était prévue lorsque le nombre de décès atteignait 415 (analyse du 29 juin 2015)

Ces résultats correspondant à une indication plus large que celle de l'AMM, le laboratoire a fourni les données d'une analyse *post hoc* effectuée sur les données du sous-groupe de patients correspondant à la population de l'AMM ; cette analyse a été réalisée par le laboratoire à la demande de la FDA et de l'EMA.

► Résultats dans la population de l'AMM

Cette analyse a été réalisée a posteriori sur un sous-groupe de 19 % de patients inclus dans l'étude PANORAMA-1, préalablement traités par bortézomib et un immunomodulateur et ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur, soit 147 patients avec 73 patients dans le groupe PAN/BTZ/DEX et 74 dans le groupe Plac/BTZ/DEX.

Les caractéristiques de ces patients étaient comparables entre les groupes de traitement, hormis pour la classification pronostique ISS (le pourcentage de patients avec une classification ISS de stade I de meilleur pronostic était de 34 % dans le groupe Plac/BTZ/DEX et 42 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX). Par rapport à la population ITT, ces patients avaient un myélome plus ancien (53 mois par rapport à 46 mois respectivement) et avaient eu plus fréquemment une greffe de cellules

souches (74 % et 64 %). Le pourcentage de patients avec un myélome en rechute et réfractaire était également plus important que dans la population ITT (58 % par rapport à 47 %).

Les résultats d'efficacité sont présentés de façon descriptive, s'agissant d'un sous-groupe. Ces données suggèrent :

- à la date du 10 septembre 2013, un pourcentage de patients avec événements de progression, rechute ou décès de 60,3 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX (n=44) et de 73,0% dans le groupe Plac/BTZ/DEX (n=54), avec notamment 4 et 5 décès et des médianes de survie sans progression de 12,5 et 4,7 mois,
- à la date du 29 juin 2015, date de l'analyse finale de la survie globale, un nombre de décès de 50 dans le groupe PAN/BTZ/DEX (68,5 %) et 51 dans le groupe Plac/BTZ/DEX (68,9 %), avec une médiane de survie globale de 25,5 et 19,5 mois.

8.1.2 Etude de phase II PANORAMA-2 (DUS71)

L'étude PANORAMA-2 est une étude de phase II non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse globale après 8 cycles de traitement panobinostat/bortézomib/dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple, en rechute et réfractaire au bortézomib et ayant reçu 2 lignes de traitements dont un immunomodulateur. L'évaluation de la survie sans progression et de la survie globale faisait partie des objectifs secondaires.

8.1.2.1 Méthodes

Les méthodes de cette étude sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Méthodes de l'étude PANORAMA-2.

Etude PANORAMA-2																				
Dates et lieux	12 centres aux Etats-Unis, de mars 2010 à février 2014.																			
Principaux critères d'inclusion	- patients âgés de plus de 18 ans, - antécédent de diagnostic de myélome multiple (voir étude PANORAMA-1) - ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieur • myélome en rechute et réfractaire au bortézomib (progression jusqu'à 60 jours après la dernière dose - taux de M-protéine sérique ≥ 10 g/L et/ou urinaire ≥ 200 mg/24 h, - score de performance ECOG ≤ 2, - constantes biologiques dans les normes fixées par le protocole dans les 3 semaines précédant l'instauration du traitement. Les critères de non inclusion sont les mêmes que ceux définis dans l'étude PANORAMA-1.																			
Déroulement de l'étude - Traitements administrés	Les patients ont été traités par panobinostat/bortézomib/dexaméthasone. L'étude s'est déroulée en trois étapes, avec une durée de traitement jusqu'à 48 semaines : • une 1^{ère} phase de traitement incluant 8 cycles de 21 jours, soit 24 semaines, • une 2^{ème} phase de traitement incluant 4 cycles de 42 jours, soit 24 semaines, uniquement pour les patients sans progression de la maladie et sans toxicité de grade CTCAE≥2, le premier jour du cycle 8, • une phase de suivi des patients une fois le traitement arrêté jusqu'à 2 ans avec poursuite du traitement jusqu'à progression ou événement indésirable nécessitant l'arrêt. Les schémas d'administration étaient les suivants : <table><tr><th>Médicaments</th><th>Panobinostat</th><th>Bortézomib</th><th>Dexaméthasone</th></tr><tr><td>Posologie</td><td>20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)</td><td>1,3 mg/m² IV</td><td>20 mg PO</td></tr><tr><td>Administration 1^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8</td><td>J1, J3, J5, J8, J10, J12</td><td>J1, J4, J8, J11</td><td>J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12</td></tr><tr><td>Administration 2^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12</td><td>J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33</td><td>J1, J8, J22, J29</td><td>J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30</td></tr></table>				Médicaments	Panobinostat	Bortézomib	Dexaméthasone	Posologie	20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)	1,3 mg/m ² IV	20 mg PO	Administration 1 ^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8	J1, J3, J5, J8, J10, J12	J1, J4, J8, J11	J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12	Administration 2 ^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12	J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33	J1, J8, J22, J29	J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30
Médicaments	Panobinostat	Bortézomib	Dexaméthasone																	
Posologie	20 mg PO (réduction jusqu'à 10 mg max.)	1,3 mg/m ² IV	20 mg PO																	
Administration 1 ^{ère} phase de traitement Cycles 1 à 8	J1, J3, J5, J8, J10, J12	J1, J4, J8, J11	J1, J2, J4, J5, J8, J9, J11, J12																	
Administration 2 ^{ème} phase de traitement Cycles 9 à 12	J1, J3, J5, J8, J10, J12, J22, J24, J26, J29, J31, J33	J1, J8, J22, J29	J1, J2, J8, J9, J22, J23, J29, J30																	
(Les phases de traitement et les posologies sont identiques à celles de l'étude de phase III versus placebo)																				
Critère de jugement principal	Taux de réponse globale après 8 cycles de traitement : pourcentage de patients avec une réponse complète, une réponse presque complète, ou une réponse partielle à la fin du traitement.																			

Etude PANORAMA-2	
Parmi les critères de jugement secondaires	- Survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression¹², de rechute ou du décès. - Survie globale : durée entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Délai de la réponse : durée entre la date de randomisation et la date de 1ère réponse - Durée de la réponse : durée entre la date de 1ère réponse et la date de 1ère progression documentée, de rechute, ou de décès. - Délai de progression/rechute : durée entre la date de randomisation et la date de progression, rechute ou décès.
Analyse statistique	- Le seuil de significativité <u>unilatérale</u> pour le critère de jugement principal était fixé à 0,034 - Analyse descriptive pour les critères de jugement secondaires

8.1.2.2 Résultats

Au total, 55 patients atteints d'un myélome multiple, en rechute et réfractaire au bortézomib et ayant reçu au moins 2 lignes de traitements (dont le bortézomib et un immunomodulateur) ont été inclus dans cette étude.

Caractéristiques des patients

L'âge moyen des patients était de 62 ans (± 11), et 38 % des patients avaient 65 ans ou plus. Environ 53 % des patients étaient des hommes (n=29). La majorité des patients inclus avaient un statut ECOG de 0 ou 1 (93 %). L'ancienneté du myélome était d'environ 60 mois en moyenne, et de type Ig G (64%) principalement. Le score ISS était de I pour 33 % des patients, II pour 42 % et III pour 24 %. Les deux tiers des patients avaient reçu au moins 4 lignes de traitement antérieur : outre le bortézomib, 98 % des patients avaient reçu du lénalidomide, 69 % du thalidomide et 44 % du melphalan. Environ deux tiers des patients avaient eu une greffe de cellules souches.

Résultats sur les critères de jugement

Les résultats présentés correspondent aux données disponibles à la date du 4 décembre 2012, date à laquelle le dernier patient avait au moins reçu les 8 premiers cycles de traitement. Après une durée médiane d'exposition au traitement de 4,6 mois, le taux de réponse globale a été de 34,5 % (soit 19 patients sur 55 dont 18 réponses partielles et aucune réponse complète). Le délai médian de réponse a été d'environ 1 mois et demi et la durée médiane de réponse d'environ 6 mois.

A la date du 4 décembre 2012, la moitié des patients étaient décédés (n=28). La médiane de survie globale a été de 17,5 mois et la médiane de survie sans progression de 5,4 mois.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude de phase III PANORAMA-1 (D2308)

Dans l'étude PANORAMA-1, 381 patients ont été traités par PAN/BTZ/DXM avec une durée médiane d'exposition de 4,5 mois et 377 patients par Plac/BTZ/DXM pour une durée médiane de 6,1 mois.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 99,7 % dans les deux groupes dont 95,5 % avec un événement indésirable de grade 3 ou 4 dans le groupe PAN/BTZ/DXM et 82,2 % dans le groupe Plac/BTZ/DXM. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 30 %) dans le groupe PAN/BTZ/DXM ont été : une diarrhée (68,2 % versus 41,6 % dans le groupe Plac/BTZ/DXM), une thrombocytopénie (64,6 % versus 40,8 %), une anémie (41,5 % versus 33,4 %), de la fatigue (41,2 % versus 29,2 %), des nausées (36,2 % versus 20,7 %), une neuropathie périphérique (30,7 % versus 35,3 %).

L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été de 82,9 % dans le groupe PAN/BTZ/DXM et de 66,6 % dans le groupe Plac/BTZ/DXM ; les plus fréquents ont été :

- une thrombopénie : 50,7 % dans le groupe PAN/BTZ/DXM versus 28,6 % dans le groupe Plac/BTZ/DXM,
- une diarrhée : 50,9 % versus 25,2 %,
- de la fatigue : 31,0 % versus 14,7 %,
- une anémie : 25,5 % versus 15,9 %,
- des nausées : 23,4 % versus 12,2 %,
- une neutropénie : 21,8 % versus 7,2 %,
- des vomissements : 16,3 % versus 6,1 %,
- une diminution de l'appétit : 15,7 % versus 6,9 %.

Les événements indésirables ont entraîné un ajustement de dose ou une interruption du traitement chez 88,7 % des patients du groupe PAN/BTZ/DXM et chez 77,2 % des patients du groupe Plac/BTZ/DXM. L'arrêt a été définitif chez respectivement 36,2 % et 20,4 % des patients.

L'incidence des événements indésirables graves a été de 59,8 % dans le groupe PAN/BTZ/DXM et de 41,6 % dans le groupe Plac/BTZ/DXM ; il s'agissait le plus fréquemment d'une pneumonie (14,7 % versus 10,6 %), d'une diarrhée (11,3 % versus 2,4 %) et d'une thrombocytopénie (7,3 % versus 2,1 %). Ces événements indésirables étaient liés au traitement pour 34,9 % versus 15,1 % des patients.

Au total, 30 patients sont décédés au cours de la phase de traitement dans le groupe PAN/BTZ/DXM et 18 dans le groupe Plac/BTZ/DXM à la date du 10 septembre 2013, principalement en lien avec des infections et des affections cardiaques et respiratoires, non reliés au traitement.

8.2.1.2 Etude de phase II PANORAMA-2 (DUS71)

Dans l'étude PANORAMA-2, 55 patients ont reçu l'association PAN/BTZ/DXM avec une durée d'exposition allant de 2 jours à 24,5 mois pour une durée médiane de 5,6 mois environ.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 98,2 % (54 patients), dont 89,1 % avaient un événement indésirable de grade 3 ou 4. Les plus fréquents ont été une diarrhée (70,9 %), de la fatigue (67,3 %), une thrombopénie (65,5 %) et des nausées (60,0 %). La majorité des événements indésirables étaient liés au traitement (92,7 % des patients).

L'incidence des événements indésirables graves a été de 70,9 %, avec le plus fréquemment une thrombopénie (29,1 %) ou une pneumonie (14,5 %).

La survenue d'événements indésirables a conduit à un ajustement de dose ou interruption de traitement pour 87,3 % des patients. L'arrêt a été définitif pour 10 patients (18,2 %).

Quatre patients sont décédés en cours de traitement à la date de l'analyse.

8.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables rapportés dans le RCP proviennent de l'étude PANORAMA-1 et ont été, selon leur fréquence, les suivants :

- très fréquents ($\geq 1/10$) : infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, pancytopénie, thrombopénie, anémie, leucopénie, neutropénie, lymphopénie, diminution de l'appétit, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypokaliémie, insomnie, étourdissements, céphalées, hypotension artérielle, toux, dyspnée, diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, dyspepsie, fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie, perte de poids ;
- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : choc septique, infection des voies urinaires, infection virale, herpès buccal, colite à *Clostridium difficile*, otite moyenne, cellulite, sepsis, gastro-entérite, infection des voies respiratoires inférieures, candidose, hypothyroïdie, hyperglycémie,

déshydratation, hypoalbuminémie, rétention hydrique, hyperuricémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hémorragie intracrânienne, syncope, tremblement, dysgueusie, hémorragie conjonctivale, bradycardie, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, tachycardie, palpitations, hypertension artérielle, hématome, hypotension orthostatique, insuffisance respiratoire, râles, respiration sifflante, épistaxis, hémorragie digestive, hématochézie, gastrite, chéilite, distension abdominale, sécheresse buccale, flatulence, anomalie de la fonction hépatique, lésions cutanées, rash, érythème, hyperbilirubinémie, gonflement articulaire, insuffisance rénale, hématurie, incontinence urinaire, frissons, malaise, augmentation de l'urée sanguine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de l'alanine transaminase (ALAT), augmentation de l'aspartate transaminase (ASAT) ;

- peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : pétéchie, colite, hématémèse, douleur gastro-intestinale, pneumonie fongique, hépatite B, aspergillose, hémorragie pulmonaire, hémoptysie, choc hémorragique, infarctus du myocarde.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de FARYDAK dans l'indication du myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un agent immunomodulateur, repose sur les données de l'étude de phase II non comparative PANORAMA-2 et sur l'analyse post hoc des données d'un sous-groupe de patients correspondant à l'AMM issus de l'étude de phase III PANORAMA-1.

L'étude de phase II PANORAMA-2 non comparative en ouvert, a inclus 55 patients (correspondant à l'indication de l'AMM) et traités par panobinostat/bortézomib/dexaméthasone sur 12 cycles de traitement. Le taux de réponse globale après 8 cycles de traitement (critère principal) a été de 34,5 % (soit 19 patients sur 55 dont 18 réponses partielles et aucune réponse complète) et le délai de réponse allant de 22 à 120 jours avec une médiane de 43 jours. A la date de cette analyse (suivi médian de 4,6 mois), 28 patients étaient décédés (50,9 %) ; la médiane de survie globale était de 17,5 mois et la médiane de survie sans progression de 5,4 mois.

L'étude de phase III PANORAMA-1 a inclus 768 patients atteints de myélome multiple réfractaire et/ou en rechute, ayant reçu entre une et 3 lignes de traitement. Ces patients ont été randomisés en deux groupes et traités soit par panobinostat/bortézomib/dexaméthasone (PAN/BTZ/DXM, n=387) soit par placebo/bortézomib/dexaméthasone (Plac/BTZ/DXM, n=381), sur 8 cycles de 21 jours suivis de 4 cycles de 42 jours en l'absence de progression de la maladie.

La population incluse dans cette étude étant plus large que celle de l'indication de l'AMM, le laboratoire a réalisé, à la demande de l'EMA et de la FDA, une analyse *post hoc* sur une sous-population de l'étude correspondant à l'AMM (n=147 soit 19 % des patients inclus dans l'étude PANORAMA-1). Le pourcentage de patients avec événements de progression, rechute ou décès était de 60,3 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX (n=44) et de 73,0% dans le groupe Plac/BTZ/DEX (n=54).

Cette analyse suggère, qu'à l'issue d'un suivi médian de 29 mois :

- la médiane de survie sans progression était respectivement de 12,5 et 4,7 mois à la date du 10 septembre 2013 (date de l'analyse de la survie sans progression).
- la médiane de survie globale était respectivement de 25,5 et 19,5 mois à la date du 29 juin 2015 (date de l'analyse finale de la survie globale) ; le nombre de décès a été de 50 dans le groupe PAN/BTZ/DEX (68,5 %) et 51 dans le groupe Plac/BTZ/DEX (68,9 %).

En termes de tolérance, les événements indésirables liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe PAN/BTZ/DEX que dans le groupe traité par Plac/BTZ/DEX (83 % versus 67 %) notamment pour les principaux événements indésirables d'ordre gastro-intestinal (diarrhée, nausées et vomissements), et hématologique. L'incidence des événements indésirables graves a été de 60 % dans le groupe PAN/BTZ/DEX et de 42 % dans le groupe Plac/BTZ/DEX pour l'étude

PANORAMA-1. Ce pourcentage a été de 71 % dans l'étude PANORAMA-2. Les principaux événements indésirables graves étaient : une pneumonie, une diarrhée et une thrombopénie.

Remarques :

La Commission regrette l'absence de comparaison à un comparateur pertinent en 3^{ème} ligne de traitement tel que la dexaméthasone à forte dose ou le pomalidomide, et l'absence de comparaison robuste des données d'efficacité par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone concernant la population ciblée dans l'AMM, dans l'étude PANORAMA-1. En effet, ces données sont issues d'une analyse *post hoc* dans un sous-groupe de patients représentant 19 % de l'étude initiale et dont les groupes de traitement sont hétérogènes d'un point de vue de la classification pronostic ISS à l'inclusion. Ces données ne peuvent être considérées qu'à titre descriptif et leur transposabilité n'est pas assurée.

De plus, la quantité d'effet retrouvée sur un critère moins pertinent (taux de réponse globale) dans l'étude de phase II non comparative est modeste.

Enfin, la toxicité importante de l'association du panobinostat au bortézomib et à la dexaméthasone est à souligner, avec la survenue en particulier de certains événements indésirables d'ordre gastro-intestinal et hématologique.

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion de risques (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi (version du 30/06/2015). Les risques suivis sont :

- Risques identifiés importants : allongement de l'intervalle QT, myélosuppression, hémorragie sévère, infection sévère (incluant sepsis et pneumonie), diarrhée sévère, augmentation de la toxicité chez les patients âgés de 65 ans ou plus ;
- Risques potentiels importants : maladie cardiaque ischémique, tachyarythmie, événements thromboemboliques, colite ischémique, hypothyroïdie, réactivation d'une infection par le VHB, dysfonction hépatique, dysfonction rénale, tératogénicité/toxicité fœtale, carcinogénicité/survenue de nouveaux cancers, diminution de la fertilité masculine, utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique, erreurs médicamenteuses, interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les substrats du CYP2D6, les inducteurs puissants du CYP3A4, les substrats sensibles du CYP3A4, la warfarine, et les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT ;
- Information importante manquante : utilisation chez les patients avec maladies cardiaques, et chez les patients avec insuffisance rénale.

Trois études sont en cours de développement dans l'indication du myélome multiple :

- l'étude CLBH589D2001X permet l'accès au traitement dans l'indication actuelle de l'AMM depuis octobre 2015, et a également pour objectif de recueillir des données de tolérance complémentaires ;
- l'étude CLBH589D2222 est une étude de phase II ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de trois différentes doses de panobinostat oral en association avec le bortézomib sous-cutané et la dexaméthasone orale chez les patients atteints de myélome multiple en rechute et exposés préalablement aux immunosuppresseurs ;
- l'étude CLBH589D2408 est une étude de tolérance post-autorisation.

Une étude est en cours dans une autre indication (phase Ib), à savoir la myélofibrose.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Différentes recommandations ont décrit la stratégie de prise en charge de la maladie^{15,16,17} et le myélome multiple a fait l'objet d'un référentiel établi par la Société Française d'Hématologie en 2009¹⁸. De nouvelles thérapeutiques sont désormais disponibles, telles que la famille des IMiD (immunomodulateurs : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide) ou les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) ; le carfilzomib, un autre inhibiteur du protéasome a obtenu l'AMM et est en cours d'évaluation.

A partir de la deuxième rechute, il n'existe pas de traitement standard 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 cellules souches périphériques si le patient peut recevoir une intensification thérapeutique, de l'état général et des comorbidités. Des combinaisons incluant les immunomodulateurs, les corticoides, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Le pomalidomide est une alternative dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par bortézomib et lénalidomide.

En l'absence de données d'efficacité robustes et devant la toxicité importante de ce protocole, FARYDAK en association au bortézomib et à la dexaméthasone est un 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.

¹⁵ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, version 4.2015. Accessible à l'adresse: <http://www.nccn.org>

¹⁶ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H and al. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;2:133–7.

¹⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 4. 2015.

¹⁸ 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>

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).
- ▀ FARYDAK est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est faible.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment le pomalidomide lorsque l'immunomodulateur reçu dans les traitements antérieurs était du lénalidomide et lorsque la maladie a progressé au cours du dernier traitement.
- ▀ En l'absence de données d'efficacité robustes et devant la toxicité importante de ce protocole, FARYDAK en association au bortézomib et à la dexaméthasone est un 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.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids du myélome multiple sur la santé publique 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 du bortézomib et un agent immunomodulateur) 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 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques].

Au vu des données des essais cliniques et de leurs limites méthodologiques, à savoir une analyse post hoc en sous-groupe (correspondant à l'indication de l'AMM) suggérant, après un suivi médian de 29 mois, un gain de 8 mois par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone sur la survie sans progression sans gain démontré sur la survie globale, et une étude de phase II non comparative, aucun impact en termes de morbi-mortalité ne peut être attendu. Compte tenu de la toxicité importante du protocole, un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique ne peut être garantie compte tenu du faible nombre de patients inclus dans l'étude de phase III qui correspondent à l'AMM.

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

Ainsi, la spécialité FARYDAK en association à la dexaméthasone et au bortézomib, en tant que traitement de dernier recours 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'impact sur la santé publique pour FARYDAK dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FARYDAK est modéré dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de FARYDAK est représentée par les patients ayant un myélome multiple en rechute, préalablement traités par immunomodulateur et bortézomib, et en troisième ligne de traitement et plus.

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%^{19, 20} (soit 730 à 980 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 troisième ligne et au-delà.

Par conséquent, la population cible de FARYDAK peut être estimée à environ 1 300 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

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

¹⁹ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

²⁰ 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.

ANNEXE : DÉFINITION DES TYPES DE RÉPONSES SELON LES CRITÈRES MODIFIÉS EBMT

Les critères modifiés EBMT proviennent d'une synthèse des critères définis par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation, l'International Bone Marrow Transplant Registry et L'American Bone Marrow Transplant Registry.

Types de réponse	Critères
Réponse complète - Complete response (CR)	- absence de protéine-M (immunofixation négative du sérum et des urines) pendant au moins 6 semaines - ET - moins de 5% d'infiltration plasmocytaire dans la moelle osseuse (maintenu au moins 6 semaines pour les myélomes non sécrétoires) - ET - pas d'augmentation du nombre ou de la taille des lésions ostéolytiques (si présent à l'inclusion) - ET - disparition de tout plasmocytome des tissus mous (si présent à l'inclusion)
Réponse presque complète - Near complete response (nCR)	réponse complète comme décrite ci-dessus à l'exclusion de la confirmation par immunofixation de l'absence de la protéine-M dans le sérum et les urines
Réponse partielle - Partial response (PR)	- réduction $\geq 50\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique (mesurée à l'électrophorèse) maintenue au moins 6 semaines si maladie quantifiable par la protéine-M à l'inclusion (sinon taux < 1 g/dL) - ET - réduction $\geq 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24h (mesurée à l'électrophorèse), maintenue pendant au moins 6 semaines - ET - réduction $\geq 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous - ET - pas d'augmentation du nombre ou de taille des lésions ostéolytiques (si présent à l'inclusion) - ET - pour les patients avec un myélome non sécrétoire, réduction $\geq 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire lors d'un prélèvement et/ou d'une biopsie de moelle, maintenue pendant au moins 6 semaines
Réponse minimale - Minimal Response (MR)	- réduction entre $\geq 25\%$ et $< 50\%$ de l'immunoglobuline monoclonale sérique (mesurée à l'électrophorèse) maintenue au moins 6 semaines si maladie quantifiable par la protéine-M à l'inclusion (sinon taux < 1 g/dL) - ET - réduction $\geq 50\%$ et $< 90\%$ de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines et valeur absolue ≥ 200 mg par 24h (mesurée à l'électrophorèse), maintenue pendant au moins 6 semaines - ET - réduction $\geq 25\%$ et $< 50\%$ de la taille des plasmocytomes des tissus mous - ET - pas d'augmentation du nombre ou de taille des lésions ostéolytiques - ET - pour les patients avec un myélome non sécrétoire, réduction $\geq 25\%$ et $< 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire lors d'un prélèvement et/ou d'une biopsie de moelle, maintenue pendant au moins 6 semaines
Maladie Stable - No Change (NC)	ne répond pas aux critères des CR, nCR, PR, MR ou PD/Rechute
Rechute d'une Réponse Complète - Relapse from CR	- présence de protéine-M dans le sérum ou les urines (immunofixation ou électrophorèse avec au moins une confirmation) - OU - $\geq 5\%$ d'infiltration plasmocytaire lors d'un prélèvement et/ou d'une biopsie de moelle - OU

	- apparition de nouveaux plasmocytomes ou augmentation de la taille des plasmocytomes existants dans les tissus mous OU - apparition de nouvelles lésions ostéolytiques ou augmentation de la taille des lésions ostéolytiques existantes OU - apparition d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 11,5 mg/dL) sans autre cause identifiée (en cas de présence d'une hypercalcémie à l'initiation du traitement, ce critère s'applique uniquement si la calcémie corrigée était ≤ 11,5 mg/dL pendant l'étude).
Maladie en progression - Progressive Disease (PD)	- augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants : • immunoglobuline monoclonale sérique mesurée par électrophorèse (augmentation absolue doit être ≥ 0,5 g/dL et valeur absolue doit être ≥ 1,0 g/dL, et confirmée au moins par une seconde mesure) • immunoglobuline monoclonale dans les urines mesurée par électrophorèse (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h et confirmée au moins par une seconde mesure) • pourcentage absolu d'infiltration plasmocytaire lors d'un prélèvement et/ou d'une biopsie de moelle ≥ 10% OU - apparition de nouveaux plasmocytomes ou augmentation de la taille des plasmocytomes existants dans les tissus mous OU - apparition de nouvelles lésions ostéolytiques ou augmentation de la taille des lésions ostéolytiques existantes OU - apparition d'une hypercalcémie (calcémie corrigée > 11,5 mg/dL) sans autre cause identifiée (en cas de présence d'une hypercalcémie à l'initiation du traitement, ce critère s'applique uniquement si la calcémie corrigée était ≤ 11,5 mg/dL pendant l'étude).