

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
22 novembre 2017***Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 juillet 2017  
a fait l'objet d'une audition le 22 novembre 2017.***daratumumab****DARZALEX 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion**

1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 218 0 3)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 218 1 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	<b>L01XC24</b> (Anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <b>DARZALEX est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</b> »

<b>SMR</b>	<b><u>Important</u></b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II,</li> <li>- de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne,</li> </ul> <p>la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
<b>ISP</b>	<b>Pas d'ISP.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Faute de comparaison au pomalidomide en 3<sup>eme</sup> ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en seconde ligne de daratumumab dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 mai 2016 (procédure centralisée) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin ATU nominative et ATU de cohorte octroyées respectivement le 1 <sup>er</sup> mars 2016 et en avril 2016.  Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC24 daratumumab

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité DARZALEX (daratumumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Le daratumumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1k, est le premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur transmembranaire CD38, exprimé en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple.

Le daratumumab a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels :

- les lignes de traitements antérieurs incluaient au moins un inhibiteur du protéasome et au moins un agent immunomodulateur, dont le pomalidomide, sauf en cas de non éligibilité à ce dernier traitement, et
- dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, en l'absence de toute alternative thérapeutique disponible appropriée »<sup>1</sup>

L'EMA a octroyé le 20 mai 2016, une AMM conditionnelle en procédure accélérée pour la spécialité DARZALEX dans une indication plus large que celle de l'ATU : en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. Cette AMM a été conditionnée à l'obligation de mener à leur terme et de soumettre les résultats de deux études évaluant DARZALEX en association (deux études respectivement en association au lénalidomide et à la dexaméthasone et en association au bortezomib et la dexaméthasone) chez des patients atteints d'un myélome multiple préalablement traité.

<sup>1</sup> Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription, DARZALEX 20mg/ml. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/darzalex\\_article\\_48\\_atuc\\_has\\_sem\\_2016vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/darzalex_article_48_atuc_has_sem_2016vf.pdf) [accédé le 20/06/2017]

Les résultats finaux de ces deux études en association ont été fournis et jugés en conformité avec les obligations spécifiées dans l'AMM conditionnelle par le CHMP. L'AMM conditionnelle a ainsi été levée par l'EMA le 28 avril 2017.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **DARZALEX est indiqué :**

- **en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;**
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.»

## 04 POSOLOGIE

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

### Posologie

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

### *Dose*

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

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

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

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

<sup>a</sup> La première dose suivant le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en semaine 9

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

## 05 BESOIN MEDICAL

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

cas incidents de myélome multiple/plasmocytome est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an.

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

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

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

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

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

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

---

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la transparence pour IMNOVID du 8 janvier 2014. Site HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215\\_IMNOVID\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13215.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf) (accédé le 14/03/2017)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>FARYDAK</b> (panobinostat) <i>Novartis Pharma</i>	Non	« Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur. »	13/04/2016	Modéré	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	Non
<b>IMNOVID</b> (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	« Imnovid est indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »	08/01/2014	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

A noter que les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) dispose également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute<sup>345</sup>. Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN 2017) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Avis IMNOVID du 8 janvier 2014. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215\\_IMNOVID\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13215_IMNOVID_PIC_INS_Avis2_CT13215.pdf)

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

### ► Conclusion

Le traitement antérieur par pomalidomide n'ayant concerné qu'une partie de la population des deux études ayant abouti à l'obtention de l'AMM de DARZALEX (Cf. chapitre 08.4), l'IMNOVID (pomalidomide) est le comparateur cliniquement pertinent en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (échec IP plus IMID) parmi les traitements cités dans le tableau ci-dessus.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne	Oui (23/05/2016)	"Darzalex as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, whose prior therapy included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and who have demonstrated disease progression on the last therapy."
Etats-Unis	Oui (16/11/2015)	"DARZALEX is a CD-38 directed cytolytic antibody indicated as monotherapy, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double-refractory to a PI and an immunomodulatory agent."

### ► Prise en charge à l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (20/05/2016)	Périmètre de l'AMM
Pays-Bas	Oui (01/03/2017)	
Belgique		
Espagne	Oui (01/12/2016)	
Italie	Oui (04/07/2017)	
Royaume-Uni	Evaluation en cours	

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données cliniques issues des études suivantes :

- une étude de phase II (MMY2002<sup>6</sup>), non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement comprenant un inhibiteur du protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMID) ou dont la maladie était réfractaire à la fois à un IP et à un IMID.

<sup>6</sup> Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ et al ; Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet 2016 ; 387 : 1551–60

- une étude de recherche de dose de phase I/II (GEN501<sup>7</sup>) évaluant la tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.
- une étude de pharmacocinétique (MMY1002) de phase I réalisée au Japon. Compte-tenu de son objectif, cette étude ne sera pas retenue.

Le dossier fait état d'une analyse combinée<sup>8</sup> des deux études MMY2002 et GEN501. Compte-tenu des caractéristiques différentes des patients inclus dans ces études, les données de cette évaluation ne seront pas retenues.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude MMY2002 (SIRIUS)

#### 8.1.1.1 Méthode

L'étude MMY2002 de phase II, randomisée en ouvert, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques du daratumumab chez des sujets atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitement comprenant un inhibiteur du protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMiD) ou dont la maladie était réfractaire à la fois à un IP et à un IMiD (double réfractaire).

**Tableau 1. Méthodologie de l'étude MMY2002**

Etude	MMY2002 <sup>9</sup>
<b>Dates et lieux</b>	Du 30 septembre 2013 au 9 janvier 2015. 26 centres dans 3 pays : Canada (6 centres), Espagne (4 centres) et Etats-Unis (16 centres).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥18 ans</li> <li>- myélome multiple documenté<sup>10</sup></li> <li>- une réponse confirmée à au moins un traitement antérieur (ie, une réduction du taux de protéine sérique ≥ 25% pendant au moins 6 semaines)</li> <li>- traitement antérieur par agent alkylant (≥ 2 cycles ou 2 mois de traitement) administré seul ou en association avec d'autres traitements du myélome. Un seul cycle en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, seul ou en association était accepté.</li> <li>- au moins trois traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome (IP) (≥ 2 cycles ou 2 mois de traitement) et un immunomodulateur (IMiD) (≥ 2 cycles ou 2 mois de traitement), à l'exception des patients qui ont arrêté ces traitements en raison d'une réaction allergique sévère pendant les deux premiers cycles, OU patient double réfractaire à un IP et un IMiD. Pour les patients traités par plus d'un IP, la maladie devait être réfractaire<sup>11</sup> au dernier IP reçu. Il en est de même pour les patients traités par plus d'un IMiD.;</li> </ul>

<sup>7</sup> Lokorst HM, Plesner T, Laubach JP et al ; Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015 ; 373 : 1207-19

<sup>8</sup> Usmani SZ, Weiss BM , Plesner T et al.; Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients With Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Blood 2016 ; 128 : 37-44

<sup>9</sup> Usmani SZ, Weiss BM , Plesner T et al., Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients With Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Blood 2016 ; 128 : 37-44

<sup>10</sup> Le myélome multiple documenté était défini selon les critères ci-dessous et une maladie en progression pendant le dernier traitement selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) :

- Plasmocytose médullaire ≥ 10% ou plasmocytome confirmé par une biopsie
- Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes :
  - o Taux de protéine sérique M ≥ 1 g/dl ou taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures ou
  - o Myélome multiple à IgA : Taux de protéine sérique M ≥ 0,5 g/dl ou taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou
  - o Myélome multiple à chaîne légère : concentration sérique de chaîne légère libre ≥10 mg/dl et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal,

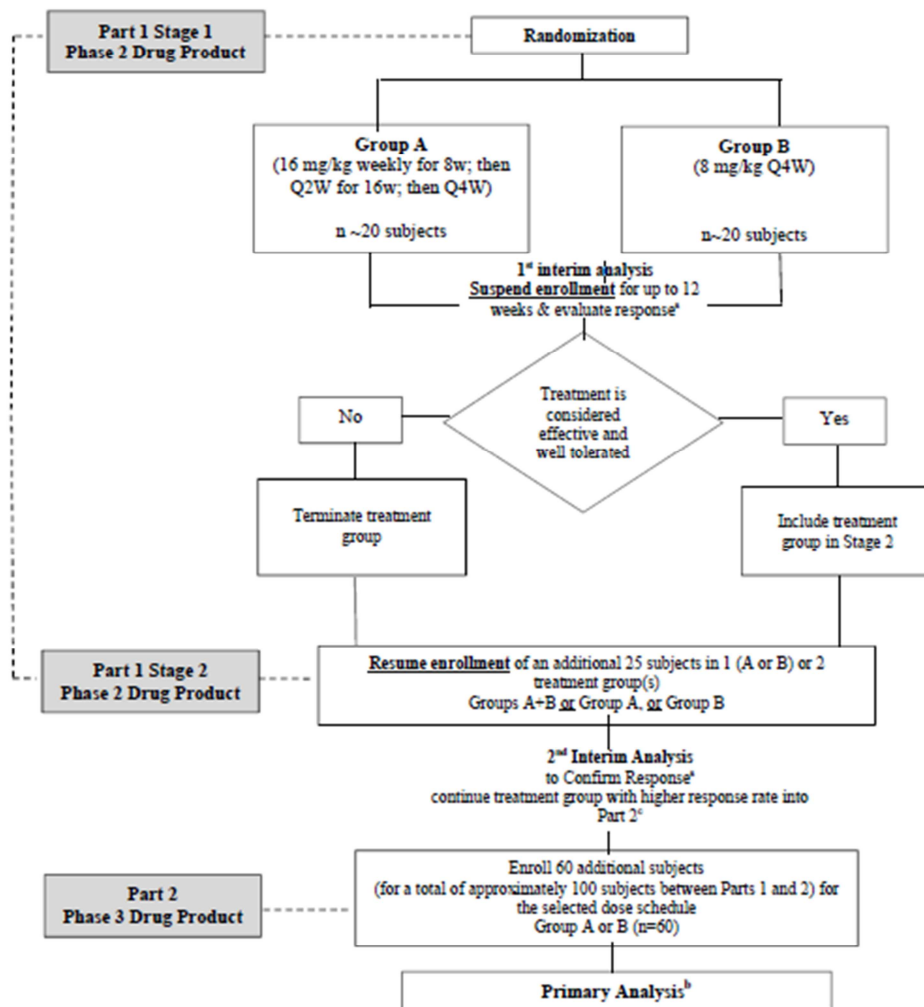


<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- score de performance ECOG <math>\leq</math> 2.</li> <li>- traitement antérieur par le daratumumab ou un autre traitement anti-CD38</li> <li>- traitement du myélome multiple dans les deux semaines précédant le premier cycle du traitement de l'étude</li> <li>- myélome multiple non-sécrétant (ie taux de protéine M mesurable dans le plasma/urines), sauf si le taux de chaînes légères libres sériques a été élevé</li> <li>- allo- ou auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 12 semaines précédant le premier cycle du traitement de l'étude</li> <li>- traitement par une dose cumulée de corticoïdes <math>\geq</math> 140 mg équivalent prednisone dans les 2 semaines précédant le premier cycle du traitement de l'étude</li> <li>- antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 5 ans</li> <li>- signes cliniques d'atteinte méningée</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude et traitements administrés</b>	<p>L'étude comportait deux parties successives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Partie 1</u> : elle était destinée à sélectionner la dose et le schéma posologique optimaux devant être utilisés pendant la partie 2. Cette partie était elle-même divisée en 2 étapes : <ul style="list-style-type: none"> <li>o <u>Etape 1</u> : les patients étaient randomisés pour être traités par daratumumab à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines (groupe B) ou de 16 mg/kg toutes les semaines pendant 8 semaines, puis toutes les 2 semaines pendant 16 semaines, puis toutes les 4 semaines (groupe A). La randomisation durant cette étape était stratifiée selon la classification pronostique de l'International Staging System<sup>12</sup> (ISS) (I, II ou III) et le statut réfractaire (réfractaire à aucun traitement, réfractaire à un IP ou un IMiD, réfractaire à la fois à un IP et un IMiD). Cette première étape devait permettre d'interrompre le traitement à la dose inefficace (arrêt pour futilité). Une première analyse intermédiaire était prévue 4 semaines après l'administration de la première dose du traitement de l'étude du dernier des patients randomisés dans l'étape 1. Pendant cette analyse, et au maximum pendant 12 semaines, les inclusions étaient interrompues. A la fin de cette étape, les patients ayant arrêté le traitement à la dose de 8 mg/kg toutes les 4 semaines pouvaient passer dans l'autre groupe si l'investigateur estimait un meilleur intérêt pour le patient.</li> <li>o <u>Etape 2</u> : poursuite des inclusions et traitement à la dose sélectionnée par l'étape 1 afin de mieux caractériser le traitement de l'étude sur le plan pharmacocinétique, pharmacodynamique, son efficacité et sa tolérance avant de poursuivre les inclusions. Après sélection de la dose, 25 patients supplémentaires ont été traités pendant l'étape 2, à l'issue de laquelle une seconde analyse intermédiaire était réalisée afin de confirmer l'efficacité et de poursuivre les inclusions dans la partie 2 de l'étude.</li> </ul> </li> <li>- <u>Partie 2</u>, élargissement de la cohorte : inclusion des patients selon la dose et le schéma posologique sélectionnés après la partie 1 soit 16mg/kg.</li> </ul> <p>L'analyse principale de l'étude était réalisée à la fin de la partie 2, soit environ 8 mois après que le dernier patient inclus ait reçu la première dose de daratumumab. La fin de l'étude était prévue 18 mois après que le dernier patient inclus ait reçu sa première dose de daratumumab.</p> <p>Tous les patients ont reçus avant perfusion des antalgiques (paracétamol per os), anti-histaminiques et glucocorticoïdes (méthylprednisolone IV). Afin de prévenir les réactions retardées, les patients ont reçu en post-perfusion (dans les deux jours suivants) de la méthylprednisolone per os. Les patients à risque de complications respiratoires pouvaient recevoir des traitements supplémentaires (antihistaminiques, aérosol de salbutamol, corticoïdes inhalés, agonistes bêta-2-adrenergiques à longue durée d'action, bronchodilatateurs).</p>

<sup>11</sup> Le caractère réfractaire était défini par l'absence de réponse pendant le traitement ou progression pendant les 60 jours suivant l'arrêt d'un traitement chez les patients chez lesquels le traitement avait entraîné au minimum une réponse mineure

<sup>12</sup> Le stade ISS est déterminé selon les taux mesurés en  $\beta$ 2-microglobuline et en albumine. Le stade I correspond à une  $\beta$ 2-microglobuline sérique  $<$ 3,5 mg/L et à un taux d'albumine  $\geq$  3,5 g/dL. Le stade III correspond à une  $\beta$ 2-microglobuline sérique  $\geq$  5,5 mg/L. Le stade II ne correspond ni à un stade I, ni à un stade III.

Figure 1: Planned Schematic Overview of the Study



<sup>a</sup> Response will be assessed by the Sponsor based on available data (eg, pharmacodynamics, efficacy, safety, biomarkers).

<sup>b</sup> Confirmation of response by the IRC is required.

<sup>c</sup> If only 1 treatment group proceeded to Part 1 Stage 2, this will be the dose that is used in Part 2 of the study.  
Q2W=every 2 weeks; Q4W=every 4 weeks; w=week(s)

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Taux de réponse global défini comme le pourcentage de patients avec une réponse complète stricte, complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG)<sup>13</sup>.</b></p>
<p><b>Critères secondaires de jugement</b></p>	<p>Parmi les critères de jugement secondaires, ceux pertinents sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durée de réponse, définie comme le temps entre la date de la première documentation de la réponse (au moins partielle) et la date de première documentation d'un événement de progression</li> <li>- survie globale, définie comme le temps entre la première administration du traitement et la survenue du décès</li> <li>- taux de bénéfice clinique défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse au moins minimale (incluant réponse partielle, très bonne réponse partielle, réponse complète et réponse complète stricte)</li> <li>- délai de réponse défini comme le temps entre la première administration du traitement et la première documentation d'une réponse (au moins partielle).</li> <li>- survie sans-progression définie comme le temps entre la première administration du traitement et la date de survenue d'un événement de progression de la maladie ou de décès</li> </ul> <p>L'ensemble de ces critères de réponse et de progression sont issus des critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG<sup>5</sup>).</p>

<sup>13</sup> Les critères de jugement de réponse et de progression de la maladie sont basés sur les critères définis par l'IMWG (International Myeloma Working Group – Uniform Response Criteria) et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document. Les événements de réponse et de progression ont été évalués par un comité indépendant de relecture et également par un algorithme informatisé.

<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Selon la méthode de Simon en 2 étapes, il était prévu d'inclure 36 patients dans chaque groupe de traitement de la partie 1 (risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5% et puissance de 85%) pour tester les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- H0 : un taux de réponse globale <math>\leq</math> 15%,</li> <li>- H1 : un taux de réponse globale <math>&gt;</math> 40%, nécessaire pour poursuivre l'évaluation du traitement.</li> </ul> <p>La taille de l'échantillon a été portée à 40 patients dans chaque groupe de traitement afin de tenir compte d'un pourcentage de patients non évaluables de 10%.</p> <p>L'analyse de l'étape 1 était prévue après l'inclusion des 15 premiers patients dans chaque groupe, avec un recul suffisant pour permettre l'évaluation, soit 8 semaines de traitement. Les inclusions devaient être suspendues entre l'étape 1 et l'étape 2, le temps de l'évaluation des résultats de l'étape 1.</p> <p>Après analyse de l'étape 1, il était prévu de poursuivre l'étude si une réponse était observée chez au moins 11 des 36 patients évaluables à l'issue de la partie 1.</p> <p>Si l'essai était poursuivi, il était prévu d'inclure 60 patients dans la partie 2, conduisant ainsi à un effectif total de patients traités à la dose de traitement sélectionnée de 100 patients.</p>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les analyses statistiques du critère primaire sont descriptives.</p> <p>Les critères secondaires hormis le taux de bénéfice clinique devaient être analysés par une courbe de survie de Kaplan Meier.</p> <p>Pour l'analyse principale de l'efficacité, les événements de réponse et de progression ont été évalués par un comité indépendant de relecture sur la population ITT à la dose de 16mg/kg. Pour les analyses intermédiaires, les réponses ont été évaluées par l'investigateur et confirmées par un comité indépendant de relecture.</p>

### 8.1.1.2 Résultats

#### **Exposition au traitement**

Au total, 124 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 18 dans le groupe daratumumab à la dose de 8 mg/kg et 106 dans le groupe daratumumab à la dose de 16 mg/kg.

- 59 patients ont participé à la partie 1 de l'étude (18 dans le groupe daratumumab 8 mg/kg et 41 dans le groupe daratumumab 16 mg/kg)
- 65 patients ont participé à la partie 2 de l'étude et ont été traités à la dose de 16 mg/kg de daratumumab.

Trois patients traités à la dose de 8 mg/kg pendant l'étape 1 ont été traités à la dose de 16 mg/kg à partir de l'étape 2 et sont inclus dans le groupe 8 mg/kg pour les analyses.

La première analyse intermédiaire pour futilité a été réalisée en mars 2014 sur 34 patients (18 patients traités à la dose de 8 mg/kg et 16 à la dose de 16 mg/kg). Un seul patient (6%) du groupe 8 mg/kg et 5 (31%) patients du groupe 16 mg/kg ayant répondu au traitement, il a été décidé de poursuivre l'étape 2 avec la dose de 16 mg/kg.

La seconde analyse intermédiaire a été réalisée en juin et juillet 2014, après le traitement de 25 patients supplémentaires à la dose de 16 mg/kg pendant l'étape 2 de la partie 1 de l'étude. A cette date, une réponse au traitement ayant été observée chez 11 (27%) patients, l'étude a été poursuivie à la dose de 16 mg/kg dans la partie 2.

Au total, 85% (n=90) des patients traités à la dose de 16 mg/kg ont arrêté l'étude principalement en raison d'une progression de la maladie (77%), de la survenue d'événements indésirables (5%) et de retrait du consentement (3%).

#### **Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques et antécédent de traitement sont présentés pour le groupe de patients traités à la dose de 16 mg/kg correspondant à la dose définie dans l'AMM. Les caractéristiques du groupe de patients traités à la dose de 8 mg/kg sont présentées à titre indicatif.

L'âge médian des patients traités à la dose de 16 mg/kg était de 64 (31-84) ans et environ 45 % des patients avaient plus de 65 ans. Environ 93 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 et près de 82 % des patients avaient reçu plus de trois lignes précédentes de

traitement. Les pourcentages de patients en stade I, II et III de la classification ISS étaient respectivement de 24 %, 38 % et 38 %. Dans le sous-groupe traité à la posologie de l'AMM (16 mg/kg), 63 % (67/106) des patients avaient reçu du pomalidomide. La majorité des patients avaient reçu une greffe de cellules souches (80 %).

**Tableau 2 : Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude MMY2002 (population ITT)**

Dose de daratumumab	8 mg/kg n= 18	16 mg/kg n = 106	Total n = 124
<b>Ancienneté du diagnostic (mois), médiane [min ; max]</b>	4,21 (1,2 ; 9,1)	4,76 (1,1 ; 23,8)	4,69 (1,1 ; 23,8)
<b>Stade de la maladie à l'inclusion (classification ISS<sup>14</sup>), n(%)</b>			
I	2 (11,1)	26 (24,5)	28 (22,6)
II	8 (44,4)	40 (37,7)	48 (38,7)
III	8 (44,4)	40 (37,7)	48 (38,7)
<b>Patients réfractaire à un IP/IMiD, n (%)</b>			
IP et IMiD	15 (83,3)	101 (95,3)	116 (93,5)
IP uniquement	1 (5,6)	3 (2,8)	4 (3,2)
IMiD uniquement	0	1 (0,9)	1 (0,8)
Aucun	2 (11,1)	1 (0,9)	3 (2,4)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)</b>			
≤ 3 lignes	6 (33,3)	19 (17,6)	25 (20,2)
> 3 lignes	12 (66,7)	87 (82,1)	99 (79,8)
<b>Exposition antérieure à un IP, n (%)</b>			
Bortezomib	18 (100)	106 (100)	124 (100)
Carfilzomib	6 (33,3)	53 (50,0)	59 (47,6)
<b>Exposition antérieure à un IMiD, n (%)</b>			
Lenalidomide	18 (100)	106 (100)	124 (100)
Pomalidomide	9 (50,0)	67 (63,2)	76 (61,3)
Thalidomide	6 (33,3)	47 (44,3)	53 (42,7)
<b>Antécédents de greffes de cellules souches, n (%)</b>	17 (94,4)	85 (80,2)	102 (82,3)
<b>Type de myélome à l'inclusion dans l'étude, n (%)</b>			
IgG	11 (61,1)	49 (46,2)	60 (48,4)
IgA	3 (16,7)	22 (20,8)	25 (20,2)
A chaînes légères	4 (22,2)	30 (28,3)	34 (27,4)
Kappa	2 (11,1)	17 (16,0)	19 (15,3)
Lambda	2 (11,1)	13 (12,3)	15 (12,1)
Autre ou non détecté	0	5 (4,7)	5 (4)
<b>Taux de B2-microglobuline sérique, n (%)</b>			
<3.5 mg/L	2 (11,1)	37 (34,9)	39 (31,5)
3.5–5.5 mg/L	8 (44,4)	29 (27,4)	37 (29,8)
≥5.5 mg/L	8 (44,4)	40 (37,7)	48 (38,7)
<b>Présence de lésions osseuses lytiques, n</b>	18	105	123
Aucune, n (%)	8 (44,4)	31 (29,5)	39 (31,7)
1-3, n (%)	3 (16,7)	17 (16,2)	20 (16,3)
4-10, n (%)	2 (11,1)	20 (19,0)	22 (17,9)
> 10, n (%)	5 (27,8)	37 (35,2)	42 (34,1)
<b>Plasmocytose médullaire, n</b>	18	104	122
< 5 %, n (%)	1 (5,6)	9 (8,7)	10 (8,2)
5-10 %, n (%)	5 (27,8)	15 (14,4)	20 (16,4)
11-30 %, n (%)	1 (5,6)	24 (23,1)	25 (20,5)
> 30 %, n (%)	11 (61,1)	56 (53,8)	67 (54,9)
<b>Anomalie cytogénétique, n</b>	17	95	112
T (4 ; 14), n (%)	2 (11,8)	9 (9,5)	11 (9,8)
Avec une délétion (17p), n (%)	6 (35,5)	16 (16,8)	22 (19,6)
Del 13q, n (%)	4 (23,5)	30 (31,6)	34 (30,4)
Amp1q21, n (%)	3 (17,6)	23 (24,2)	26 (23,2)
Autre, n (%)	5 (29,4)	43 (45,3)	48 (42,9)

## **Efficacité sur le critère de jugement principal**

A l'issu d'un suivi médian de 9,3 (0,5 ; 14,4) mois, le taux de réponse global dans le sous-groupe à la posologie de l'AMM (16 mg/kg) a été de 29 %, IC<sub>95%</sub> [20,8 ; 39,8] (tableau 3).

**Tableau 3. Taux de réponse global (population ITT)**

<b>Dose de daratumumab</b>	<b>8 mg/kg n= 18</b>	<b>16 mg/kg n = 106</b>
<b>Taux de réponse global, n(%)</b>	2 (11,1)	31 (29,2)
<b>IC<sub>95%</sub> du pourcentage</b>	[1,4 ; 34,7]	[20,8 ; 38,9]
Réponse complète stricte (RCs), n(%)	0	3 (2,8)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage		[0,6 ; 8,0]
Réponse complète (RC), n(%)	0	0
IC <sub>95%</sub> du pourcentage		
Très bonne réponse partielle (VGPR), n(%)	1 (5,6)	10 (9,4)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[0,1 ; 27,3]	[4,6 ; 16,7]
Réponse partielle (RP), n(%)	1 (5,6)	18 (17,0)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[0,1 ; 27,3]	[10,4 ; 25,5]
Réponse minimale (RM), n(%)	2 (11,1)	5 (4,7)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[1,4 ; 34,7]	[1,5 ; 10,7]
Maladie stable, n(%)	10 (55,6)	46 (43,4)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[30,8 ; 78,5]	[33,8 ; 53,4]
Progression de la maladie (PD), n(%)	1 (5,6)	18 (17,0)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[0,1 ; 27,3]	[10,4 ; 25,5]
Non évaluable* (NE), n(%)	3 (16,7)	6 (5,7)
IC <sub>95%</sub> du pourcentage	[3,6 ; 41,4]	[2,1 ; 11,9]

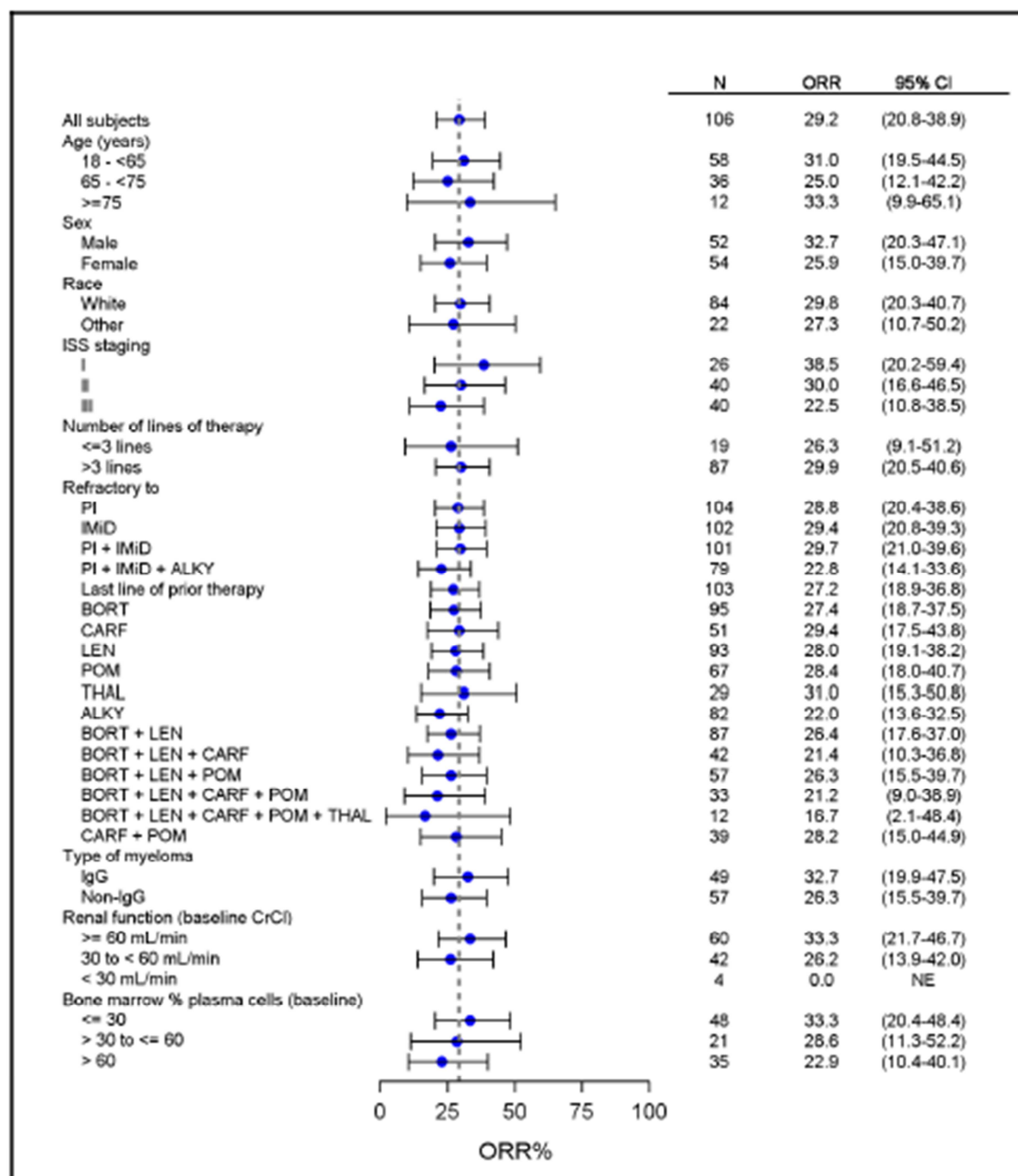
IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%

\*les patients non évaluables ont été considérés comme des échecs

## **Analyse en sous-groupes**

Les données de taux de réponse global issues des analyses en sous-groupes selon les différents facteurs de stratification, les caractéristiques démographiques et les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans la figure 1.

Figure 1. Analyse en sous-groupe du taux de réponse globale



Keys: IRC = independent review committee; CI = confidence interval; PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; BORT= bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant; CrCL = creatinine clearance.

Notes: Subject may have received these agents in different treatment regimens. Exact 95% confidence intervals are provided.

## Critères de jugement secondaires

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires figurent dans le tableau 4.

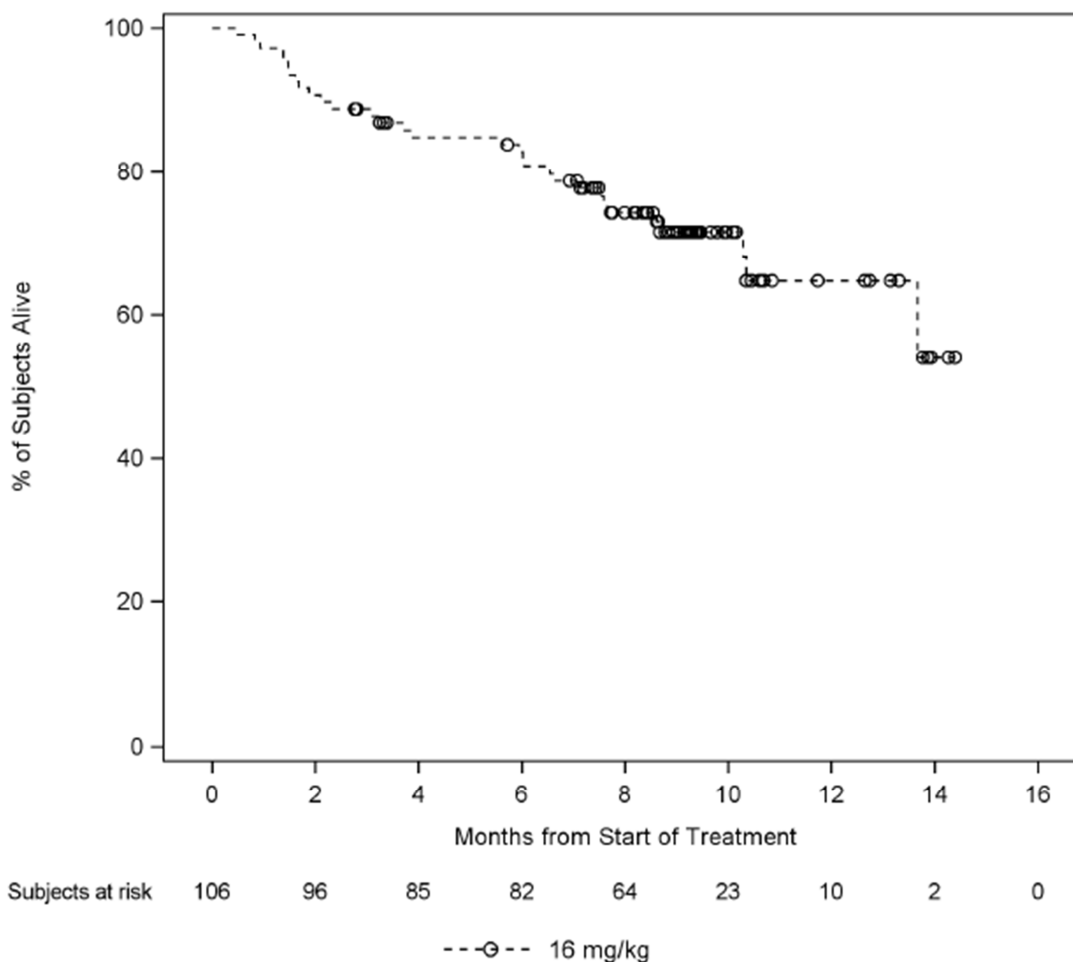
Tableau 4. Résultats de l'étude MMY2002 sur les critères de jugements secondaires (population ITT)

Dose de daratumumab	8 mg/kg n= 18	16 mg/kg n = 106
<b>Durée médiane de réponse*</b>		
Nombre de patients répondeurs, n	2	31
Durée médiane (mois), n [IC <sub>95%</sub> ]	NE [1,8, NE]	7,4 [5,5 ; NE]
<b>Délai de réponse</b>		
Nombre de patients répondeurs, n	2	31
Délai médian (mois), n [IC <sub>95%</sub> ]	0,99 [1,0 ; 1,0]	0,99 [0,9 ; 5,6]
<b>Taux de bénéfice clinique, n (%)</b>		
[IC <sub>95%</sub> ] du pourcentage	4 (22,2) [1,4 ; 34,7]	36 (34,0) [25,0 ; 43,8]
<b>Médiane de survie sans progression* (mois),</b>		
[IC <sub>95%</sub> ]	4,86 [1,84 ; NE]	3,65 [2,76 ; 4,63]
<b>Patients décédés (survie globale), n (%)</b>	7 (38,9%)	31 (29,2)
<b>Médiane de survie globale* (mois), n [IC<sub>95%</sub>]</b>	NE [7,72 ; NE]	NE [13,67 ; NE]
<b>Taux de survie à [IC<sub>95%</sub>]</b>		
- 6 mois	87,5 [58,6 ; 96,7]	82,8 [74,0 ; 88,8]
- 12 mois	62,5 [34,9 ; 81,1]	64,8 [51,2 ; 75,5]

IC95% : intervalle de confiance à 95%, NE : non estimable

\* La durée médiane de réponse, les médianes de survie sans progression et de survie globale ont été estimées selon une analyse de Kaplan Meier.

Figure 2. Survie globale des patients traités par daratumumab à la dose de 16 mg/kg selon une analyse de Kaplan Meier





## 8.1.2 Etude GEN501

### 8.1.2.1 Méthode

L'étude GEN501 de phase I/II de recherche de dose, non comparative, avait pour objectif d'évaluer la tolérance du daratumumab administré en monothérapie chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements cytoréducteurs et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

**Tableau 5. Méthodologie de l'étude GEN501**

Etude	GEN501 <sup>14</sup>
<b>Dates et lieux</b>	<p><u>Partie 1 de l'étude</u> : Du 26 mars 2008 au 23 décembre 2013 dans 3 pays : Danemark (2 centre), Pays-Bas (1 centre) et Suède (1 centre)</p> <p><u>Partie 2 de l'étude</u> : Du 26 mars 2008 au 6 février 2015 dans 4 pays : Danemark (2 centres), Suède (2 centres), Pays-Bas (1 centre) et Etats-Unis (1 centre)</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥18 ans</li> <li>- myélome multiple documenté nécessitant un traitement systémique</li> <li>- maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Taux de protéine sérique M ≥ 1 g/dl ou taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures ou</li> <li>o Myélome multiple à chaîne légère : concentration sérique de chaîne légère libre ≥10 mg/dl et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal,</li> </ul> </li> <li>- ET plasmocytose médullaire ou au moins 1 plasmocytome, mais sans atteinte médullaire</li> <li>- ET au moment du diagnostic, 1 ou plusieurs des critères suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Hypercalcémie (&gt; 11,5 mg/dL)</li> <li>o Insuffisance rénale (créatinine &gt; 2 mg/dL)</li> <li>o Anémie (hémoglobine &lt; 10 g/dL)</li> <li>o Maladie osseuse (lésions osseuses ou ostéopénie)</li> </ul> </li> <li>- en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD), un traitement par chimiothérapie ou une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et sans option thérapeutique validée</li> <li>- score de performance ECOG ≤ 2</li> <li>- espérance de vie &gt; 3 mois</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- chimiothérapie susceptible d'être efficace</li> <li>- traitement antérieur par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</li> <li>- constantes biologiques anormales (neutrophiles &lt; 1000/mm<sup>3</sup>, plaquettes &lt;75.10<sup>9</sup>/L, créatininémie &gt; 2 fois la limite normale haute, hémoglobine &lt; 7,5g/dL, transaminases &gt; 3,5 fois la limite normale haute, bilirubine &gt; 2,5 fois la limite normale haute, hypokaliémie.</li> <li>- traitement concomitant par corticoïdes ≥ 10 mg de prednisone ou équivalent</li> <li>- antécédent ou autre tumeur maligne</li> <li>- signes cliniques d'atteinte méningée ou historique de maladie cérébrovasculaire</li> <li>- bronchopneumopathie chronique obstructive sévère ou asthme sévère (VEMS &lt; 60%)</li> <li>- neuropathie sensitive ou motrice de grade ≥ 3</li> <li>- infection chronique, hépatite B, infection à VIH</li> <li>- pathologie cardiovasculaire cliniquement significative</li> </ul>

<sup>14</sup> Lokorst HM, Plesner T, Laubach JP et al ; Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2015 ; 373 : 1207-19



<p><b>Déroulement de l'étude et traitements administrés</b></p>	<p>L'étude comportait deux parties successives :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Partie 1</u> : elle était destinée à étudier dix doses croissantes de daratumumab (0,005 à 24 mg/kg) afin de déterminer la dose maximale tolérée et les doses à étudier dans la partie 2.</li> <li>- <u>Partie 2</u> : élargissement de la cohorte : étude des doses choisies à l'issue de la partie 1.</li> </ul> <p>La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte dans la partie 1. Au regard des données d'efficacité et de pharmacocinétique, l'étude a été poursuivie aux doses de 8 mg/kg et 16 mg/kg.</p> <p>Dans la partie 2, trois cohortes ont été traitées à la dose de 8mg/kg, puis deux cohortes supplémentaires à la dose de 16 mg/kg compte-tenu des résultats observés. Dans chacune des cohortes, différents traitements préventifs des réactions à la perfusion et schémas posologiques des perfusions de daratumumab ont été étudiés.</p> <p>Traitements administrés :</p> <p><u>Partie 1</u> : Dix doses de daratumumab (de 0,005 à 24 mg/kg) ont été évaluées. Les patients ont reçus jusque 7 injections de daratumumab. La première administration a été suivie d'une période de 3 semaines sans traitement afin d'analyser la tolérance. Les six injections suivantes ont été administrées toutes les semaines, soit un total de 8 semaines de traitement.</p> <p><u>Partie 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patients traités à la dose de 8 mg/kg</u> : 8 administrations hebdomadaires suivies de 8 administrations toutes les deux semaines puis une administration toute les 4 semaines jusqu'à la semaine 72</li> <li>- <u>Patients traités à la dose de 16 mg/kg</u> : 8 administrations hebdomadaires (avec un délai de 3 semaines entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nde</sup> injection), puis 8 administrations toutes les deux semaines, puis une administration toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 72 jusque l'apparition d'un événement de progression ou une toxicité non contrôlée (durée maximale de traitement : 96 semaines).</li> </ul> <p>Les patients ont reçu des traitements pré- et post-perfusion.</p> <p>Dans les parties 1 et 2, les patients ont reçus avant perfusion des antalgiques (paracétamol per os), anti-histaminiques et glucocorticoïdes (methylprednisolone IV).</p> <p>Dans la partie 2 , les patients ont reçu en post-perfusion de la méthylprednisolone per os. Les patients à risque de complications respiratoires pouvaient recevoir des traitements supplémentaires (antihistaminiques, aérosol de salbutamol, corticoïdes inhalés, agonistes bêta-2-adrenergiques à longue durée d'action, bronchodilatateurs).</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Tolérance</b></p>
<p><b>Critères secondaires de jugement</b></p>	<p>Parmi les critères de jugement secondaires, ceux pertinents sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Partie 1 et 2</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o taux de réponse global</li> <li>o délai de réponse</li> </ul> </li> <li>- <u>Partie 2</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o survie globale</li> <li>o survie sans progression</li> <li>o durée de réponse</li> </ul> </li> </ul> <p>L'ensemble des critères de réponse et de progression sont issus des critères de l'International Myeloma Working Group (annexe).</p>
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p><u>Partie 1</u> : il était prévu de traiter jusqu'à 62 patients (1+3+3 patients devaient être traités par les deux doses les plus faibles, et 3+3 patients successivement par chacune des 8 doses prévues de 0,005 à 24 mg/kg)</p> <p><u>Partie 2</u> : il était prévu de traiter jusqu'à 80 patients avec un maximum de 112 patients recrutés pour les parties 1 et 2.</p>
<p><b>Analyse statistique</b></p>	<p>Le critère principal de l'étude étant la tolérance, <u>aucune hypothèse statistique</u> n'a été planifiée.</p> <p>Pour les critères secondaires d'efficacité, les réponses ont été évaluées par un algorithme informatisé.</p> <p>La population analysée a été la population ITT.</p>

### 8.1.2.2 Résultats

Au total, 32 patients ont été traités par l'une des dix doses de daratumumab étudiées au cours de la partie 1 (dont 3 patients à la dose de 16 mg/kg) et 72 patients ont été traités par daratumumab au cours de la partie 2 (dont 30 patients à la dose de 8 mg/kg et 42 patients à la dose de 16 mg/kg).

Parmi les 42 patients traités à la dose de 16 mg/kg au cours de la partie 2, 67 % ont arrêtés le traitement (55 % pour cause de progression de la maladie, 10 % sur décision du praticien et 2 % pour cause d'événement indésirable).

### **Caractéristiques des patients**

Les caractéristiques et antécédents de traitement sont présentés pour le sous-groupe de patients de la partie 2 de l'étude traités à la dose de 16 mg/kg correspondant à la dose définie dans l'AMM. Les caractéristiques du groupe de patients traités à la dose de 8 mg/kg sont présentées à titre indicatif.

L'âge médian des patients traités à la dose de 16 mg/kg était de 64 (44-76) ans et environ 48 % des patients avaient plus de 65 ans. Environ 95 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 à 1 et près de 62 % des patients avaient reçu plus de trois lignes précédentes de traitement. Dans le sous-groupe traité à la posologie de l'AMM (16 mg/kg), 35,7% (15/42) des patients avaient reçu du pomalidomide. La majorité des patients avaient reçu une greffe de cellules souches (74 %).

**Tableau 6. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans la partie 2 de l'étude GEN 501 (population ITT)**

<b>Dose de daratumumab</b>	<b>8 mg/kg n = 30</b>	<b>16 mg/kg n = 42</b>	<b>Total n = 72</b>
<b>Ancienneté du diagnostic (mois), médiane (min ; max)</b>	66,22 (25,8 ; 183,1)	69,04 (9,2 ; 284,5)	68,12 (9,2 ; 284,5)
<b>Patients réfractaire à un IP/IMiD, n (%)</b>			
IP et IMiD	19 (63,3)	27 (64,3)	46 (63,9)
IP uniquement	2 (6,7)	3 (7,1)	5 (6,9)
IMiD uniquement	6 (20,0)	4 (9,5)	10 (13,9)
Aucun	3 (10,0)	8 (19,0)	11 (15,3)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)</b>			
≤ 3 lignes	6 (20,0)	16 (38,1)	22 (30,6)
> 3 lignes	24 (80,0)	26 (61,9)	50 (69,4)
<b>Exposition antérieure à un IP, n (%)</b>			
Bortezomib	30 (100)	42 (100)	72 (100)
Carfilzomib	2 (6,7)	8 (19,0)	10 (13,9)
<b>Exposition antérieure à un IMiD, n (%)</b>			
Lenalidomide	29 (96,7)	40 (95,2)	69 (95,8)
Pomalidomide	2 (6,7)	15 (35,7)	17 (23,6)
Thalidomide	20 (66,7)	19 (45,2)	39 (54,2)
<b>Antécédents de greffes de cellules souches, n (%)</b>			
Cellules souches autologues	24 (80,0)	31 (73,8)	55 (76,4)
Cellules souches allogéniques	9 (30,0)	0	9 (12,5)
<b>Type de myélome à l'inclusion dans l'étude, n (%)</b>			
IgG	11 (36,7)	24 (57,1)	35 (48,6)
IgA	11 (36,7)	4 (9,5)	15 (20,8)
A chaînes légères	4 (13,3)	9 (21,4)	13 (18,1)
Kappa	4 (13,3)	5 (11,9)	9 (12,5)
Lambda	0	4 (9,5)	4 (5,6)
Autre ou non détecté	4 (13,3)	5 (11,9)	9 (12,5)
<b>Présence de lésions osseuses lytiques, n</b>			
Aucune, n (%)	3 (10,0)	6 (14,3)	9 (12,5)
1-3, n (%)	2 (6,7)	1 (2,4)	3 (4,2)
4-10, n (%)	3 (10,0)	13 (31,0)	16 (22,2)
> 10, n (%)	22 (73,3)	22 (52,4)	44 (61,1)
<b>Plasmocytose médullaire, n</b>	27	42	69
< 5 %, n (%)	12 (44,4)	21 (50,0)	33 (47,8)
5-10 %, n (%)	4 (14,8)	9 (21,4)	13 (18,8)
11-30 %, n (%)	6 (22,2)	7 (16,7)	13 (18,8)
> 30 %, n (%)	5 (18,5)	5 (11,9)	10 (14,5)
<b>Créatinine (µmol/L), n(%)</b>			
> LSN	10 (33,3)	14 (33,3)	24 (33,3)
≤ LSN	20 (66,7)	28 (66,7)	48 (66,7)

<b>Hémoglobine (g/L), n(%)</b>			
< 80	1 (3,3)	0	1 (1,4)
80-100	11 (36,7)	15 (35,7)	26 (36,1)
> 100	18 (60,0)	27 (64,3)	45 (62,5)

LSN : limite supérieure normale, IP : inhibiteur du protéasome, IMID : immunomodulateur

### **Critère principal**

Les données de tolérance de l'étude GEN501 sont présentées en rubrique 8.2.1.2.

### **Critères secondaires**

A la date de de cut-off du 6 février 2015, le taux de réponse globale a été de 36 % dans le sous-groupe traité dans la partie 2 de l'étude à la posologie de l'AMM (16 mg/kg).

Les résultats concernant les autres critères de jugement secondaires figurent dans le tableau 7.

**Tableau 7. Résultats de l'étude GEN501 (partie 2) sur les critères de jugements secondaires (population ITT)**

Dose de daratumumab	8 mg/kg n= 30	16 mg/kg n = 42
<b>Taux de réponse globale, n (%)</b>	3 (10,0)	15 (35,7)
<b>IC<sub>95%</sub> du pourcentage</b>	[2,1 ; 26,5]	[21,6 ; 52,0]
<b>Délai de réponse</b>		
Nombre de patients répondeurs, n	3	15
Délai médian de première réponse (mois), n (min ; max)	1,41 (0,6 ; 2,1)	0,92 (0,5 ; 3,2)
<b>Durée médiane de réponse</b>		
Nombre de patients répondeurs, n	3	15
Durée médiane (mois), n [IC <sub>95%</sub> ]	6,9 [6,2, 10,6]	NE [5,6 ; NE]
<b>Médiane de survie sans progression (mois)*, n [IC<sub>95%</sub>]</b>	2,4 [1,4 ; 3,5]	5,6 [4,2 ; 8,1]
<b>Patients décédés (survie globale), n (%)</b>	8 (26,7)	8 (19,0)
<b>Médiane de survie globale (mois)*, n [IC<sub>95%</sub>]</b>	NE [16,3 ; NE]	NE [NE ; NE]

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95 %

\* Les médianes de survie sans progression et de survie globale ont été estimées selon une méthode de Kaplan Meier.

## **08.2 Qualité de vie**

Aucune donnée d'évaluation de la qualité de vie n'est disponible.

## **08.3 Tolérance**

### **8.3.1 Données issues des études cliniques**

Les données de tolérance sont présentées pour l'ensemble des patients traités à la dose de daratumumab de 16 mg/kg.

#### **8.3.1.1 Données issues de l'étude MMY2002**

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) lié au traitement a été de 76 %.

Les EI les plus fréquents ont été :

- une fatigue : 40 %
- une anémie : 33 %
- des nausées : 29 %
- une thrombopénie : 26 %
- des douleurs dorsales : 22 %
- une toux : 21 %
- une neutropénie : 23 %
- une infection des voies respiratoires supérieures : 18 %
- des vomissements : 18 %

Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : anémie (24 %), thrombopénie (19 %) et neutropénie (12 %). Des EI de grades  $\geq 3$  de type hypertension ont également été répertoriés chez 7 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 30 %. Les EI graves les plus fréquents ont été une altération de l'état général (5 %), une pneumonie (4 %) et une hypercalcémie (4 %).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 5 %. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été une altération de l'état général (2 %), une hypercalcémie (1 %), la grippe H1N1 (1 %) et une compression médullaire (1 %).

### **8.3.1.2 Données issues de l'étude GEN 501(partie 2)**

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) lié au traitement a été de 79 %.

Les EI les plus fréquents ont été :

- une fatigue : 41 %
- une rhinite allergique : 24 %
- une nasopharyngite : 24 %
- des douleurs dorsales : 24 %
- une toux : 21 %
- des nausées : 21 %
- une infection respiratoire des voies supérieures : 17 %
- la fièvre ou épisodes fébrile : 17 %
- des diarrhées : 14 %

Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : anémie (2 %), thrombopénie (2 %), neutropénie (5 %) et leucopénie (5 %). Des EI de grades  $\geq 3$  de type pneumonie ont également été répertoriés chez 5 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 33 %. Les EI graves les plus fréquents ont été une pneumonie (7 %) et une fièvre ou épisodes fébriles (5 %).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 1 %. Il a s'agit d'une pneumonie.

### **8.3.2 Données issues du RCP**

« Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ont été les réactions liées à la perfusion (48 %) ; voir rubrique 4.4. du RCP. Les autres effets indésirables rapportés fréquemment ( $\geq 20$  %) ont été fatigue (39 %), pyrexie (21 %), toux (21 %), nausées (27 %), dorsalgie (23 %), infection des voies respiratoires supérieures (20 %), anémie (27 %), neutropénie (22 %) et thrombopénie (20 %).

#### Réactions liées à la perfusion

Au cours des essais cliniques (en monothérapie et en association ; N = 820), la fréquence des réactions liées à la perfusion, tous grades confondus, a été de 46 % lors de la première perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la deuxième perfusion et de 3 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la deuxième perfusion ou des suivantes.

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,4 heure (intervalle : 0,02 à 72,8 heures). La fréquence des interruptions de perfusion dues à des réactions a été de 42 %. La durée médiane de perfusion, lors de la 1<sup>re</sup> perfusion, de la 2<sup>e</sup> et des suivantes, a été respectivement de 7, 4,3 et 3,5 heures. Les réactions sévères (grade 3) liées à la perfusion incluaient bronchospasmes, dyspnées, œdèmes laryngés, œdèmes pulmonaires, hypoxies et hypertensions. Les autres effets indésirables liés à la perfusion (tout grade,  $\geq 5$  %) ont été des congestions nasales, toux, frissons, irritations de la gorge, vomissements et nausées.

### Infections

Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées avec les traitements associés avec ou sans DARZALEX (DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 27 %, Rd : 23 % ; DPd : 28 %). La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) rapportée le plus fréquemment dans les différentes études. Une interruption du traitement a été décrite chez 2 % à 5 % des patients. Des infections ayant conduit au décès ont été rapportées chez 0,8 % à 2 % des patients des différentes études, principalement du fait de pneumonies et de sepsis.

### Hémolyse

Il existe un risque théorique d'hémolyse. Une surveillance continue de ce signal de sécurité sera effectuée dans les études cliniques et avec les données de sécurité post-commercialisation. »

### **8.3.3 Données issues du PGR**

DARZALEX fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du daratumumab qui sont :

- risques identifiés importants : réactions liées à la perfusion, interférence avec le test de phénotypage du groupe sanguin (Test de Coombs indirect positif)
- risques potentiels importants : infections, diminution prolongée du taux de cellules NK (Lymphocytes T Natural Killer), augmentation de l'espace QT à l'électrocardiogramme, immunogénicité, hémolyse intravasculaire
- informations manquantes : utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement, utilisation chez les personnes  $\geq 75$  ans, utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, utilisation à long terme ( $> 2$  ans)

## **08.4 Résumé & discussion**

Les données d'efficacité et de tolérance dans l'indication en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement sont issues d'un sous-groupe de patients de deux études de phase II (MMY-2002 et GEN 501).

Dans les sous-groupes traités à la posologie de l'AMM (16 mg/kg), 20,8% (15/72) des patients dans l'étude GEN-501 et 54% (67/124) des patients dans l'étude MMY2002 avaient reçu un traitement antérieur par pomalidomide.

Dans l'étude MMY2002, à l'issue d'un suivi médian de 9,3 (0,5 ; 14,4) mois, le taux de réponse global dans le sous-groupe à la posologie de l'AMM (16 mg/kg) a été de 29 %, IC<sub>95%</sub> [20,8 ; 39,8].

Les EI les plus fréquents rapportés au cours des deux études ont été : fatigue (40 %), nausées (25 %), anémie (33 %), neutropénie (23 %), douleur dorsale (23 %), toux (21 %) et thrombopénie (26 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 30 % dans les deux études. Les EI graves les plus fréquents ont été une pneumonie (6 %), une altération de l'état général (5 %), une fièvre ou épisodes fébriles (5 %) et une hypercalcémie (4 %).

Au total, les données disponibles pour l'appréciation de l'apport thérapeutique de DARZALEX en monothérapie proviennent de sous-groupes issus de deux études de phase II non comparatives. Aucune donnée de comparaison aux thérapeutiques existantes n'est disponible pour apprécier l'impact en survie globale ou en qualité de vie pour la spécialité DARZALEX en monothérapie.

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



## 08.5 Programme d'études

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

- les études MMY 3003 (Pollux) et MMY 3004 (Castor) chez les patients **en rechute ou réfractaire à au moins une ligne de traitement** évaluent chacune respectivement l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone versus lénalidomide/dexaméthasone et l'association daratumumab/bortezomib/dexaméthasone versus bortezomib/dexaméthasone
- l'étude MMY 3008 (Maia) et MMY 3007 (Alcyone) chez les patients **en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles** à une Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques évaluent chacune respectivement l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone versus lénalidomide/dexaméthasone et l'association daratumumab/bortezomib/melphalan versus bortezomib/melphalan/prednisone
- l'étude MMY 3006 (Cassiopia) chez les patients **en première ligne de traitement du myélome multiple éligibles** à une Autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques évalue l'association daratumumab/bortezomib/thalidomide/dexaméthasone versus bortezomib/thalidomide/dexaméthasone suivis tous deux d'un entretien par daratumumab

Une étude de phase Ib actuellement en cours évalue la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance du daratumumab sous la forme sous-cutanée (étude MMY1004).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, CSP, de l'état général et des comorbidités (existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale). De façon générale, si la durée de première réponse est élevée avec notamment un délai prolongé par rapport à la fin du traitement de première ligne, celui-ci pourra être à nouveau utilisé. Chez les jeunes patients, après traitement de rattrapage, une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée.

Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : VELCADE est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association avec la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. L'ixazomib (NINLARO), associée au lénalidomide et à la dexaméthasone, est une option thérapeutique dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins une ligne de traitement antérieur.

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

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

myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.

### **Place de DARZALEX en monothérapie dans la stratégie thérapeutique**

Faute de comparaison au pomalidomide en 3<sup>ème</sup> ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en seconde ligne de daratumumab dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ▶ DARZALEX est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Faute de comparaison au pomalidomide en 3<sup>ème</sup> ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux traitements disponibles à cette ligne de traitement,

DARZALEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DARZALEX est important en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.**

### **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

**Compte tenu :**

- des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II,
- de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne,

**la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.**

## 010.3 Population cible

Selon l'AMM de DARZALEX, le nombre de patients en 3<sup>ème</sup> ligne (échec à un IP et à un IMiD) pourrait être approché par les données et hypothèses suivantes (en l'absence de données de prévalence, cette quantification se fera à l'aide des données incidentes) :

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).<sup>15</sup>

On estime alors une projection pour 2016 d'environ 6 330 patients incidents.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%<sup>16, 17</sup> (soit 950 à 1266 patients).

Considérant que le recours à un traitement de troisième ligne concerne environ 50% des patients<sup>18</sup>, par conséquent, le nombre de patients en 3<sup>ème</sup> ligne peut être estimé à environ 2550 à 2700 patients par an.

Compte-tenu de la difficulté à positionner DARZALEX en monothérapie ainsi que son utilisation plus précoce en seconde ligne dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD plus dexaméthasone qui réduirait considérablement son intérêt en monothérapie dans les lignes ultérieures, la population-cible de DARZALEX dans cette indication serait vraisemblablement restreinte et difficilement quantifiable.

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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

---

<sup>15</sup> Myélome Multiple et Maladies Immunoprolifératives  
[http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/donnees\\_localisation/myelome/comment\\_myelome.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/donnees_localisation/myelome/comment_myelome.pdf)

<sup>16</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;340-345.

<sup>17</sup> 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.

<sup>18</sup> Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016 ;175 : 66-76.



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

### Critères de réponse selon l'IMWG

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