

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 février 2018

Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 janvier 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 février 2018.*

carfilzomib**KYPROLIS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion**

B/1, flacon (CIP : 34009 550 264 2 6)

KYPROLIS 30 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/1, flacon (CIP : 34009 550 264 3 3)

KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion

B/1, flacon (CIP : 34009 550 150 1 7)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC	L01XX45 (antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« En trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »

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

SMR	Important en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants) au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois, - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois, - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3), <p>la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant les données, KYPROLIS, en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.</p> <p>Pour rappel, la posologie de <u>KYPROLIS en trithérapie</u> est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants des cycles et la posologie de <u>KYPROLIS en bithérapie</u> est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants des cycles. A ce jour, KYPROLIS en association (bi- ou trithérapie) est le seul à avoir montré un gain en survie globale par rapport aux associations de deuxième ligne bortézomib plus dexaméthasone et lénalidomide plus dexaméthasone. Le choix entre l'instauration des deux schémas posologiques repose notamment sur la prise en compte des résultats en survie globale mis au regard de la toxicité cardiaque.</p> <p>Par ailleurs, compte-tenu des événements d'intérêt particulier relevés lors des études pivots, la Commission préconise une surveillance cardiaque pour tous les patients traités par KYPROLIS, quel que soit le schéma posologique et ce, conformément au RCP de ce produit.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/11/2015 Extension d'indication : 29/06/2016 <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : Plan de gestion des risques européen avec la réalisation de deux études chez les patients avec insuffisance rénale aigüe et chez les patients avec insuffisance hépatique
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services d'hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX45 carfilzomib

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réévaluation à la demande du laboratoire des spécialités KYPROLIS indiquées **en trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone**, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

KYPROLIS dispose depuis le 19 novembre 2015 d'une AMM en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Dans son avis du 25 mai 2016, la Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone sur la base d'une étude comparative (ASPIRE) versus lénalidomide et dexaméthasone qui avait démontré un gain en survie sans progression à l'issue d'un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe carfilzomib/lenalidomide/dexaméthasone et de 30,1 mois dans le groupe lenalidomide/dexaméthasone (les données de survie globale n'étaient pas mures à la date de l'évaluation)¹.

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation dans le myélome en trithérapie, le laboratoire a fourni les données d'actualisation de l'étude ASPIRE avec les résultats sur la survie globale, à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe.

Pour information, une extension d'indication a été octroyée à KYPROLIS le 29 juin 2016 dans la même indication mais selon un schéma d'association différent (en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule) et avec une posologie différente (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants). Cette extension d'indication est en cours d'évaluation par la Commission.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 25 mai 2016 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14858_KYPROLIS_PIC_INS_AvisPostAud_CT14858.pdf [accédé le 1/07/2017]

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« **Kyprolis en association, soit avec le lénalidomide et la dexaméthasone, soit avec la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur** (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) du patient. Les patients dont la SC est supérieure à 2,2 m² doivent recevoir une dose basée sur une SC de 2,2 m². Des ajustements de dose ne sont pas nécessaires en cas de modifications du poids inférieures ou égales à 20 %.

Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone

Lorsqu'il est associé au lénalidomide et à la dexaméthasone, Kyprolis est administré en perfusion intraveineuse de 10 minutes, pendant deux jours consécutifs chaque semaine pendant trois semaines (jours 1, 2, 8, 9, 15 et 16), suivies d'une période de repos sans traitement de 12 jours (jours 17 à 28) tel qu'indiqué dans le tableau 1. Chaque période de 28 jours constitue un cycle de traitement.

Kyprolis est administré à la dose initiale de 20 mg/m² (dose maximale : 44 mg) les jours 1 et 2 du cycle 1. Si le médicament est toléré, la dose doit être augmentée le jour 8 du cycle 1 à une dose de 27 mg/m² (dose maximale : 60 mg). À partir du cycle 13, les doses de Kyprolis des jours 8 et 9 ne sont pas administrées.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 18 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice/risque car les données de tolérance et de toxicité du carfilzomib au-delà de 18 cycles sont limitées (voir rubrique 5.1 du RCP).

En association avec Kyprolis, le lénalidomide est administré à la dose de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21 et la dexaméthasone à la dose de 40 mg par voie orale ou intraveineuse les jours 1, 8, 15 et 22 des cycles de 28 jours. Une réduction appropriée de la dose initiale de lénalidomide doit être envisagée conformément aux recommandations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit en vigueur du lénalidomide, par exemple chez les patients présentant une insuffisance rénale avant le traitement. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes à 4 heures avant Kyprolis.

Tableau 1. Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone^a

	Cycle 1										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour									-	-
	Cycle 2 à 12										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28

Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour									-	-
	Cycles 13 et suivants										
	Semaine 1			Semaine 2			Semaine 3			Semaine 4	
	Jour 1	Jour 2	Jours 3 à 7	Jour 8	Jour 9	Jours 10 à 14	Jour 15	Jour 16	Jours 17 à 21	Jour 22	Jours 23 à 28
Kyprolis (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexaméthasone (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lénalidomide	25 mg par jour									-	-

^a La durée de perfusion est de 10 minutes et demeure constante au cours des cycles

Médicaments concomitants

Une prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par Kyprolis afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona. La majorité des patients inclus dans des études réalisées avec Kyprolis ont reçu une prophylaxie antivirale ; c'est pourquoi, il n'est pas possible de calculer la véritable incidence de l'infection par le virus varicelle-zona chez les patients traités par Kyprolis.

Une thromboprophylaxie est recommandée chez les patients traités par Kyprolis en association avec la dexaméthasone ou en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone et doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient. Pour les autres médicaments concomitants qui peuvent être requis, comme l'utilisation de médicaments prophylactiques anti-acides, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit en vigueur pour le lénalidomide et la dexaméthasone.

Surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique

Une hydratation adéquate est requise avant l'administration du traitement au cycle 1, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de syndrome de lyse tumorale ou de toxicité rénale. Tous les patients doivent être surveillés pour détecter des signes de surcharge hydrique et les besoins hydriques doivent être adaptés au cas par cas pour chaque patient. Le volume total de liquides peut être ajusté en cas d'indication clinique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ou un risque d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'hydratation recommandée comprend à la fois des liquides par voie orale (30 mL/kg/jour pendant 48 heures avant le jour 1 du cycle 1) et des solutés intraveineux (250 mL à 500 mL d'un soluté intraveineux approprié avant l'administration de chaque dose pendant le cycle 1). Administrer un volume supplémentaire de 250 mL à 500 mL de soluté intraveineux si nécessaire après la perfusion de Kyprolis au cycle 1. L'hydratation par voie orale et/ou intraveineuse doit être poursuivie selon les besoins, lors des cycles suivants.

Le taux de potassium sérique doit être surveillé chaque mois, ou plus fréquemment pendant le traitement par Kyprolis selon le tableau clinique ; la fréquence de la surveillance dépendra du taux de potassium sérique mesuré avant l'initiation du traitement, des traitements concomitants (par exemple médicaments connus pour accroître le risque d'hypokaliémie), et des comorbidités associées.

Modifications posologiques recommandées

La posologie doit être modifiée en fonction de la toxicité de Kyprolis. Les actions et modifications posologiques recommandées sont présentées dans le tableau 3. Les diminutions de la posologie sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 3. Modifications posologiques pendant le traitement par Kyprolis

Toxicité hématologique	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à ≥ 0,5 x 10⁹/L, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à < 0,5 x 10⁹/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile • Polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/L et une température orale > 38,5 °C ou deux mesures consécutives > 38,0 °C sur une durée de 2 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement • Si le nombre de polynucléaires neutrophiles revient au grade initial et si la fièvre se résorbe, reprendre au même palier de dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes < 10 x 10⁹/L ou signes de saignements avec thrombopénie (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement <ul style="list-style-type: none"> - En cas de récupération à ≥ 10 x 10⁹/L, et/ou de saignement maîtrisé, poursuivre le traitement au même palier de dose. • En cas de diminutions ultérieures à < 10 x 10⁹/L, suivre les recommandations ci-dessus et envisager de diminuer la dose d'un palier lors de la reprise du traitement par Kyprolis^a.
Toxicité non hématologique (rénale)	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie ≥ 2 fois la valeur avant le traitement ; ou • Clairance de la créatinine < 15 mL/min (ou diminutions de la clairance de la créatinine à une valeur ≤ 50 % de la valeur avant traitement) ou nécessité de dialyse (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement et continuer à surveiller la fonction rénale (créatininémie ou clairance de la créatinine). <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement par Kyprolis doit être repris après récupération de la fonction rénale à une valeur diminuée au maximum de 25 % par rapport à la valeur initiale ; envisager la reprise en diminuant la dose d'un palier^a. • Chez les patients sous dialyse traités par Kyprolis, la dose doit être administrée après la séance de dialyse.
Autres toxicités non hématologiques	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Toutes autres toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4 du RCP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le traitement jusqu'à la résolution ou le retour au grade initial. • Envisager de reprendre le traitement lors de la prochaine administration planifiée en diminuant la dose d'un palier^a.

^a Voir tableau 4 pour les diminutions de la posologie

Tableau 4. Diminutions de la posologie de Kyprolis

Traitement	Dose de Kyprolis	Première diminution de dose de Kyprolis	Seconde diminution de dose de Kyprolis	Troisième diminution de dose de Kyprolis
Kyprolis, lénalidomide, et dexaméthasone	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ² ^a	—
Kyprolis et dexaméthasone	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² ^a

Note : Les durées de perfusion de Kyprolis restent identiques lors des diminutions de posologie

^a Si les symptômes ne disparaissent pas, le traitement par Kyprolis doit être interrompu

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), les inhibiteurs d'histones désacétylases (panobinostat) ainsi qu'un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ (daratumumab).

Au cours de la dernière décennie, les inhibiteurs du protéasome et les immunomodulateurs en association, lorsque c'est possible avec une autogreffe, ont permis un doublement de la survie médiane en retardant les rechutes.

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement standard en cas de rechute. A ce jour, les associations à base de lénalidomide ou de bortézomib sont privilégiées, sans que l'on puisse les hiérarchiser.

La décision thérapeutique dépend notamment des traitements antérieurs (IMiD ou bortézomib), de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de cellules souches du sang périphérique, de l'état général et des comorbidités. On estime à 3 ans la médiane de survie globale pour les patients en rechute après une première ligne de traitement².

Au regard des options thérapeutiques disponibles, et de l'arrivée récente de nouvelles molécules, dans le traitement des patients atteints de myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus, le besoin est partiellement couvert.

² R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
A partir de la 2^{ème} ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	Velcade, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Rééval)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u>	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3ème ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui
				Association à la doxorubicine liposomale pégylée : <u>Insuffisant</u>		Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
REVLIMID (légalidomide) <i>Celgene</i>	Non	Revlimid est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/ 2012 (Rééval)	Important	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	Oui
NINLARO (Ixazomib) <i>Takeda</i>	Oui	NINLARO en association avec le légalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/07/ 2017 (Ins)	Important	Compte-tenu : - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au légalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture avec toutefois une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), la Commission considère que NINLARO, en association au légalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association légalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Non

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	19/07/ 2017 (Ins)	Important	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.	Non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Oui	Kyprolis en association à la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.				Evaluation en cours

*classe pharmaco-thérapeutique, Ins : inscription, Rééval : réévaluation

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
A partir de la 3^{ème} ligne de traitement						
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	Traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.	02/03/ 2016 (Rééval)	Important	<p>Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), <p>la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgène</i>	Non	IMNOVID est indiqué, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/01/ 2014 (Ins)	Important	IMNOVID, en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>ASMR III</u>) 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
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis Pharma SAS</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 (Ins)	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 (<u>ASMR V</u>) 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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
DARZALEX (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	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.	19/07/ 2017 (Ins)	Important	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.	Non
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Oui	Kyprolis en association à la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.				Evaluation en cours

*classe pharmaco-thérapeutique

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité KYPROLIS a obtenu une AMM dans l'indication évaluée dans les pays suivants : Union Européenne, Suisse, Australie, et Canada.

Tableau 1. AMM et prise en charge de KYPROLIS au niveau international.

Pays	AMM		Prise en charge
	Date	Indication	
Allemagne	19/11/2015	AMM	oui
Espagne		AMM	non
Italie		AMM	non
Royaume-Uni		AMM	Périmètre de l'indication limité aux patients ayant reçu une ligne de traitement antérieur et ne comprenant pas de bortézomib
Suisse	23/11/2015	AMM	non
Australie	Evaluation en cours	NA	NA
Etats-Unis	Oui AMM initiale : 20 juillet 2012	En association avec le lénalidomide ou la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu une à trois lignes de traitement.	Prise en charge par les régimes d'assurances publiques (MEDICARE/ MEDICAID) et privées
Canada	15/01/2016	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu une à trois lignes de traitement.	Secteur privé : oui Secteur public : en cours d'évaluation

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	25 mai 2016 (inscription liste Coll.)
Indication	« Kyprolis en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur. »
SMR (libellé)	<u>Important</u>
ASMR (libellé)	Compte tenu de : - l'efficacité de KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone en termes de gain sur la survie sans progression par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone, - l'absence à ce jour de démonstration d'une amélioration significative de la survie globale par rapport à cette association, - la toxicité, notamment cardiaque, de l'association de ces trois molécules, la Commission considère que KYPROLIS, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.

Dans le cadre de la réévaluation de KYPROLIS, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité et de tolérance à savoir, l'actualisation des données de l'étude de phase III ASPIRE PX-171-009, étude déjà évaluée par la Commission en mai 2016. Il s'agissait d'une étude randomisée en ouvert dont l'objectif principal était de comparer le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) au protocole lénalidomide/dexaméthasone (Rd) en termes de survie sans progression chez des patients ayant un myélome multiple en rechute. Cette étude a démontré un gain en survie sans progression versus lénalidomide et dexaméthasone à l'issue d'un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd (les données de survie globale n'étaient pas matures à la date de l'évaluation)³. Le laboratoire a fourni les données d'actualisation de l'étude ASPIRE avec les résultats sur la survie globale à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe (KRd et Rd).

010.1 Efficacité

10.1.1 Rappel des données de l'étude ASPIRE

Méthode

	Etude ASPIRE
Dates et lieux	129 centres dans 20 pays dont 9 centres en France, 22 aux Etats-Unis. Du 14 juillet 2010 au 16 juin 2014.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de plus de 18 ans, - myélome multiple symptomatique - myélome en rechute ou en progression après traitement ou au cours d'un traitement antérieur (excepté sous bortézomib ou sous lénalidomide/dexaméthasone, voir critères de non-inclusion) - de 1 à 3 lignes de traitement reçues - réponse obtenue à au moins un des traitements antérieurs (diminution $\geq 25\%$ du taux de M-proteine) - paramètres mesurables : 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.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients réfractaires au bortézomib - patients réfractaires à l'association lénalidomide/dexaméthasone : progression au cours des 3 premiers mois de traitement ou à tout moment s'il s'agissait de la ligne précédente - syndrome POEMS : polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et affections cutanées - myélome à Ig M ou macroglobulinémie de Waldenström - chimiothérapie dans les 3 semaines précédentes, anticorps monoclonaux dans les 6 semaines, radiothérapie dans les 28 jours précédents ou corticothérapie à dose équivalant > 4mg/j de dexaméthasone dans les 3 semaines précédentes - affections concomitantes cliniquement significatives.
Traitements administrés	<p>Les patients ont été randomisés en 2 groupes selon le schéma 1 :1 et traités par cycle de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) : <ul style="list-style-type: none"> - jusqu'au 18^{ème} cycle : les patients recevaient les trois molécules (carfilzomib à la dose de 20 mg/m² jusqu'à 27 mg/m², dexaméthasone 40 mg/dose et lénalidomide 25 mg/j) selon le schéma posologique présenté dans le RCP (voir rubrique « 4. Posologie ») - à partir du 19^{ème} cycle, ils recevaient l'association lénalidomide/dexaméthasone uniquement • groupe lénalidomide/dexaméthasone (Rd) : selon le même schéma posologique que précédemment <p>La randomisation a été stratifiée sur le taux de $\beta 2$-microglobuline, sur l'administration antérieure de bortézomib ou non et de lénalidomide ou non. En cas de mauvaise toxicité, des réductions de dose étaient possibles avant décision d'arrêt du traitement.</p>

³ Avis de la Commission de la Transparence du 25 mai 2016 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14858_KYPROLIS_PIC_INS_AvisPostAud_CT14858.pdf [accédé le 1/07/2017]

Etude ASPIRE	
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 ⁴ , ou du décès.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale : intervalle entre la date de randomisation et la date du décès (toute cause). - Taux de réponse globale : pourcentage de patients avec une réponse complète stricte¹¹, complète, presque complète, une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle pendant l'étude. - Taux de contrôle de la maladie : pourcentage de patients avec réponse complète stricte, complète, presque complète, une très bonne réponse partielle, une réponse partielle, une réponse minimale⁵ ou une maladie stable \geq 8 semaines. - Durée de la réponse : durée entre la date de 1^{ère} réponse (au moins une réponse partielle) et la date de 1^{ère} progression documentée, ou de décès. - Qualité de vie évaluée par le questionnaire général EORTC QLQ-C30, le questionnaire spécifique au myélome QLQMY-20.
Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN)	Au total, 526 événements pour la survie sans progression permettraient de détecter, avec une puissance de 90 %, un hazard ratio de 0,75, en faveur du bras KRd par rapport au bras Rd (respectivement, 14,9 mois vs. 11,2 mois), correspondant à une réduction du risque de progression ou de décès de 25 % en faveur du bras carfilzomib. Ainsi, 700 patients sont nécessaires pour obtenir 526 événements de survie sans progression sur 36 mois (correspondant à une période de recrutement de 18 mois et une période de suivi des patients de 18 mois).
Analyse statistique	<p>Après une première analyse intermédiaire destinée à vérifier l'hypothèse de recrutement des patients, deux analyses successives de la survie sans progression ont été réalisées, avec gestion de l'inflation du risque α (lié à la multiplicité des tests) par la méthode de O'Brien-Flemming :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse intermédiaire, après la survenue de 420 événements (seuil de significativité : $\alpha=0,0127$) ; en cas de significativité de ce test, cette analyse était considérée comme l'analyse finale pour ce critère. - une analyse finale (en cas d'absence de significativité du test lors de l'analyse intermédiaire), après la survenue de 526 événements (seuil de significativité : $\alpha=0,0123$) <p>Deux analyses ont également été prévues pour la survie globale (critère secondaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse intermédiaire, lors de l'atteinte d'une différence significative pour la survie sans progression (seuil de significativité pour cette analyse intermédiaire : $\alpha=0,0051$) - une analyse finale, après la survenue de 510 décès (seuil de significativité : $\alpha=0,0232$) <p>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 intermédiaire ou finale de la survie sans progression retrouvait une différence statistiquement significative. Il en était de même pour les critères secondaires suivants, dont l'ordre d'analyse était : taux de réponse globale, puis taux de contrôle de la maladie, et échelle QLQ-C30).</p>

Résultats :

Exposition au traitement

Au total, 792 patients ont été randomisés en deux groupes parmi lesquels 781 ont été traités, soit 392 dans le groupe carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (groupe KRd) et 389 dans le groupe lénalidomide/dexaméthasone (groupe Rd).

Les analyses présentées ci-après proviennent des données disponibles au 16 juin 2014. A cette date, 25,8 % des patients (n=204) étaient encore sous traitement, soit 29,8 % dans le groupe KRd et 21,7 % dans le groupe Rd. Les motifs d'arrêt les plus fréquents ont été la progression de la maladie (39,4 % dans le groupe KRd versus 49,2 % dans le groupe RD) et la survenue d'un événement indésirable (15,2 % versus 17,4 % 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 médian des patients était de 64 ans ($\pm 9,1$), et près de

⁴ Les critères de jugement sont basés sur les critères de réponse définis par l'IMWG-URC (International Myeloma Working Group – Uniform Response Criteria) et sont présentés dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

⁵ La réponse minimale a été déterminée à partir des critères définis par l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) ; ce critère est présenté dans la rubrique « Annexe » en fin de ce document.

50 % des patients avaient 65 ans ou plus. Environ 56 % des patients étaient des hommes. La plupart des patients inclus avaient un statut ECOG de 0 à 1 (90,5 %). Près de 43 % des patients étaient traités en deuxième ligne et 33 % en troisième ligne. Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude ASPIRE (population ITT).

	Groupe KRd N=396 (%)	Groupe Rd N=396 (%)
Ancienneté du diagnostic (année), médiane [min;max]	3,0 [0,4;19,7]	3,2 [0,5;27,3]
Stade de la maladie à l'inclusion (classification ISS), n (%)		
I	167 (42,2)	154 (38,9)
II	148 (37,4)	153 (38,6)
III	73 (18,4)	82 (20,7)
Manquant	8 (2,0)	7 (1,8)
Délai depuis la dernière rechute (mois), médiane [min;max]	2,0 [0,3, 48,2]	2,2 [0,1;63,1]
Nombre de lignes de traitement antérieures reçues, n (%)		
1	184 (46,5)	157 (39,6)
2	120 (30,3)	139 (35,1)
3 et plus	92 (23,3)	100 (25,3)
Traitements antérieurs reçus, n (%)		
Bortézomib	261 (65,9)	260 (65,7)
Lénalidomide	79 (19,9)	78 (19,7)
Thalidomide	176 (44,4)	171 (43,2)
Pomalidomide	0	0
IMiD	233 (58,8)	229 (57,8)
Patients réfractaires*, n (%)		
à un traitement antérieur, n (%)	110 (27,8)	119 (30,1)
au bortézomib, n (%)	60 (15,2)	58 (14,6)
au lénalidomide, n (%)	29 (7,3)	28 (7,1)
Antécédents de greffes de cellules souches	217 (54,8)	229 (57,8)
Type de myélome, n (%)		
Ig G	275 (69,4)	281 (71,0)
Ig A	85 (21,5)	86 (21,7)
Autre ou non détecté	38 (9,9)	39 (10,3)
Type de chaîne légère, n (%)		
Kappa	271 (68,4)	256 (64,6)
Lambda	124 (31,3)	139 (35,1)
β2-microglobuline (IVRS), n (%)		
< 2,5 mg/L	68 (17,2)	71 (17,9)
≥ 2,5 mg/L	324 (81,8)	319 (80,6)
Risque cytogénétique selon la méthode FISH**, n (%)		
Haut risque	48 (12,1)	52 (13,1)
Risque standard	147 (37,1)	170 (42,9)
Risque inconnu	201 (50,8)	174 (43,9)
Présence de lésions osseuses, n (%)	300 (75,8)	304 (76,8)
Présence de plasmocytomes, n (%)	15 (3,8)	24 (6,1)

* réponse au traitement inférieure à la réponse minimale ou progression au cours du traitement ou dans les 60 jours après la fin du traitement

**Le groupe à haut risque inclut les patients avec les sous-types génétiques t(4 ; 14), t(14 ; 16), ou la délétion 17p chez ≥ 60% des cellules. Le groupe à risque standard inclut les patients sans les sous-types génétiques t(4 ; 14), t(14 ; 16), et ceux avec la délétion 17p chez < 60% des cellules.

Note : les patients pouvaient être comptabilisés dans plus d'une catégorie.

Efficacité sur le critère de jugement principal

L'analyse de la survie sans progression a été effectuée lors de l'analyse intermédiaire (prévue après recueil de 420 événements de progression ou décès), réalisée le 16 juin 2014. A cette date, à l'issue d'un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd, la survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe KRd par rapport à celle du groupe Rd (HR=0,69 ; IC 95 % [0,57;0,83] ; p<0,0001) et la médiane de survie sans progression a été de 26,3 mois dans le groupe KRd et de 17,6 mois dans le groupe Rd (cf. Tableau 3). En considérant le seuil de significativité du test (p<0,0127), cette analyse a été considérée comme statistiquement significative et donc comme l'analyse finale de la survie sans progression.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

Lors de l'analyse intermédiaire prévue (réalisée le 16 juin 2014, suite aux résultats significatifs démontrés sur le critère de jugement principal), la survie globale a été de 143/396 (36,1%) dans le groupe KRd et de 162/396 (40,9 %) dans le groupe Rd. La différence entre les groupes n'est pas considérée comme significative, considérant le seuil de significativité fixé à $\alpha=0,0051$ pour cette analyse intermédiaire. Les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes à cette date. A la date du 16 juin 2014, la survie globale n'ayant pas été statistiquement différente entre les groupes lors de l'analyse intermédiaire, la séquence d'analyse hiérarchique des critères de jugement secondaires prévue a été interrompue. Par conséquent, les résultats des autres critères secondaires ne sont présentés qu'à titre descriptif (Tableau 3). En particulier, les résultats descriptifs de qualité de vie montrent au 18^{ème} cycle une différence moyenne de 4,8 points entre les deux groupes avec 63,4 points en moyenne pour le groupe KRd et 58,5 points pour le groupe Rd (sur un total de 100 points).

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

	Groupe KRd N=396 (%)	Groupe Rd N=396 (%)	p	HR ajusté IC 95 %
Critère de jugement principal : survie sans progression				
Patients avec événements de progression, rechute ou décès, n (%)	207 (52,3)	224 (56,6)	<0,0001*	0,69* [0,57;0,83]
Dont progression de la maladie	167 (42,2)	200 (50,5)		
Dont décès	40 (10,1)	24 (6,1)		
Médiane de survie sans progression (mois), n [IC95%]	26,3 [23,3;30,5]	17,6 [15,0;20,6]		
Critère de jugement secondaire: survie globale				
Analyse intermédiaire du 16 juin 2014				
Patients décédés (survie globale), n (%)	143 (36,1)	162 (40,9)	(>0,0051) NS	0,79* [0,63;0,99]
Médiane de survie globale (mois), n	NA***	NA***		
Autres critères de jugement secondaires				
Taux de réponse globale, n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)		
Dont réponse complète stricte	56 (14,1)	17 (4,3)		
Dont réponse complète	70 (17,7)	20 (5,1)		
Dont très bonne réponse partielle	151 (38,1)	123 (31,1)		
Dont réponse partielle	68 (17,2)	104 (26,3)		
Taux de contrôle de la maladie n (%)	367 (92,7)	345 (87,1)		
Dont réponse globale (RCs, RC, TBRP, RP)	345 (87,1)	264 (66,7)		
Dont réponse minimale	15 (3,8)	38 (9,6)		
Dont maladie stable ≥ 8 semaines	7 (1,8)	43 (10,9)		
Durée médiane de réponse (mois), n [IC95%]	28,6 [24,9;31,3]	21,2 [16,7;25,8]		

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

**test de Cochran-Mantel-Haenzel

***médiane de survie non atteinte

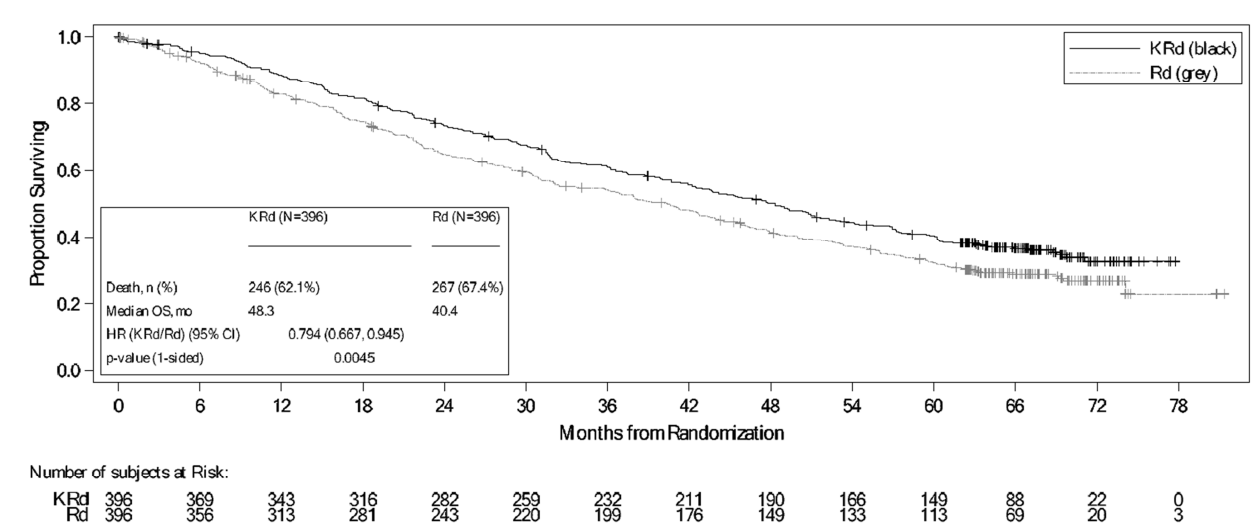
Il est à noter que le taux de négativation de la maladie résiduelle (MRD) chez les patients ayant une réponse complète confirmée, réponse complète stricte ou très bonne réponse partielle ne faisait pas partie des critères de jugement de l'étude.

10.1.2 Actualisation des données de survie globale de l'étude ASPIRE

A la date du 28 avril 2017, 513 décès sont survenus dans les deux groupes : 246 décès dans le groupe KRd et 267 décès dans le groupe Rd. L'analyse a été considérée comme l'analyse finale de la survie globale.

Elle a montré, à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe, une médiane de survie globale de 48,3 mois dans le groupe KRd et de 40,4 mois dans le groupe Rd, soit un gain absolu de 7,9 mois (HR=0,794 ; IC₉₅ % [0,667 ; 0,945] ; p=0,0045) avec une valeur de p inférieure au seuil de significativité requis de 0,0232.

Figure 1. Résultats sur le critère de jugement secondaire à l'analyse finale du 28 avril 2017 : courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT)



10.2 Tolérance

10.2.1 Données issues des études cliniques

10.1.2 Rappel des données de tolérance issues de l'étude ASPIRE

Dans l'étude ASPIRE, 392 patients ont été traités par KRd avec une durée médiane d'exposition au carfilzomib de 16 mois environ, et 389 patients ont été traités par Rd.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 97 % dans les deux groupes, dont :

- 84 % avec un événement indésirable de grade ≥ 3 dans le groupe KRd, et 60 % avec un événement indésirable grave ;
- 81 % avec un événement indésirable de grade ≥ 3 dans le groupe Rd, et 54 % avec un événement indésirable grave.

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable lié au traitement a été de 85 % dans les deux groupes ; les plus fréquents ont été :

- une neutropénie : 34 % dans le groupe KRd versus 30 % dans le groupe Rd,
- une anémie : 25 % versus 24 %,
- de la fatigue : 22 % versus 21 %,
- une thrombocytopénie : 22 % versus 18 %,
- une diarrhée : 19 % versus 16 %,
- des spasmes musculaires : 18 % versus 14 %,
- une hypokaliémie : 11 % versus 4 %.

Les événements indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : neutropénie (30 % des patients dans le groupe KRd versus 27 % dans le groupe Rd), anémie (18 % versus 17 %) et thrombocytopénie (17 % versus 12 %).

La pneumonie a été l'événement indésirable grave le plus fréquent (14 % des patients versus 11 %).

Le pourcentage de patients avec un événement indésirable menant à l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude a été de 26 % dans le groupe KRd et de 25 % dans le groupe Rd. Dans le groupe KRd, 12 % des patients ont arrêté leur traitement par carfilzomib, le plus fréquemment en raison d'une pneumonie, d'un infarctus du myocarde ou d'une infection des voies respiratoires inférieures (n>3).

Au total, 30 patients (8 %) sont décédés dans les 30 jours suivant l'administration de tous les traitements dans le groupe KRd versus 33 patients (9 %) dans le groupe Rd, la majorité étant liée à un événement indésirable. Les événements cardiovasculaires ont été rapportés comme étant la principale cause de décès de 10 patients dans le groupe KRd et 7 dans le groupe Rd (maladies ischémiques, insuffisances cardiaques et arrêts cardiaques notamment dont un dans les 24 heures ayant suivi l'administration de KYPROLIS et du lénalidomide, et un ayant suivi l'administration du lénalidomide). Deux décès survenus dans le bras KRd ont été considérés comme étant liés à la fois au lénalidomide et au carfilzomib.

En ce qui concerne les événements indésirables d'intérêt particulier, il est à noter que :

- les insuffisances cardiaques⁶ ont été plus fréquentes dans le groupe KRd (6,4 % versus 4,1 %), y compris les insuffisances cardiaques de grade ≥ 3 (3,1 % versus 0,8 %) ;
- l'incidence des événements hépatiques a été de 9 % dans le groupe KRd et de 5 % dans le groupe Rd (principalement une hyperbilirubinémie)
- les événements thromboemboliques veineux ont concerné 15 % des patients dans le groupe KRd versus 9 % dans le groupe Rd ;
- une neuropathie périphérique a été rapportée pour 29,3 % des patients dans le groupe KRd et 27,2 % des patients dans le groupe Rd.

10.1.2 Actualisation des données de tolérance de l'étude ASPIRE

Pour rappel, la durée de traitement par carfilzomib prévue au protocole dans l'étude ASPIRE était limitée à 18 cycles de 28 jours tandis que le traitement par lénalidomide et dexaméthasone dans le groupe KRd était maintenu jusqu'à progression, intolérance ou retrait du consentement.

Le dernier patient a été inclus dans l'étude en mars 2012, ainsi il n'y avait plus de patients traités par carfilzomib depuis fin 2013. Les données actualisées de tolérance sur la période du 16 juin 2014 au 28 avril 2017 ne portent donc que sur des patients n'étant plus traités par carfilzomib et ne sont donc pas présentées dans cet avis.

10.2.2 Données issues du RCP

Les événements indésirables rapportés dans le RCP proviennent des données de tolérance groupées des études cliniques (n=2 044) et ont été, selon leur fréquence, les suivants :

- très fréquents ($\geq 1/10$) : infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, rhinopharyngite, thrombopénie, anémie, neutropénie, lymphopénie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hyperglycémie, insomnie, sensations vertigineuses, neuropathie périphérique, céphalées, hypertension artérielle, toux, dyspnée, diarrhée, nausée, vomissement, douleur abdominale, constipation, dorsalgies, arthralgies, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires, augmentation de la créatininémie, réaction à la perfusion, fatigue, œdème périphérique, pyrexie, asthénie ;
- fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : sepsis, grippe, infection des voies urinaires, infection virale, bronchite, neutropénie fébrile, leucopénie, déshydratation, hyperkaliémie, hyperuricémie, hypo- et hypercalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, anxiété, paresthésie, hypoesthésie, cataracte, vision trouble, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, thrombose veineuse profonde, hypotension artérielle, bouffée vasomotrice, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, épistaxis, douleur oropharyngée,

⁶ Les événements indésirables d'intérêt particulier de type « insuffisance cardiaque » comprenaient : les insuffisances cardiaques, les insuffisances cardiaques congestives, les œdèmes pulmonaires, les congestions hépatiques, les œdèmes pulmonaires aigus, les insuffisances cardiaques aigues et les insuffisances cardiopulmonaires.

dysphonie, sifflement respiratoire, hypertension pulmonaire, dyspepsie, douleur dentaire, élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, Gamma-GT), hyperbilirubinémie, rash, prurit, érythème, hyperhidrose, douleur musculo-squelettique (dont thorax), douleur osseuse, myalgie, faiblesse musculaire, insuffisance rénale (notamment aiguë, diminution de la clairance de la créatinine, douleur thoracique, douleur, réaction au site de perfusion, frissons, augmentation de la CRP ;

- peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : hypersensibilité médicamenteuse, SHU, syndrome de lyse tumorale, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, diminution de la fraction d'éjection, péricardite, épanchement péricardique, crise hypertensive, SDRA, insuffisance respiratoire aiguë, syndrome interstitiel pulmonaire, pneumopathie, perforation gastro-intestinale, insuffisance hépatique, cholestase, défaillance multiviscérale ;

- rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) : PTT, microangiopathie thrombotique, SEPR, urgence hypertensive.

Par ailleurs, le RCP précise qu'après l'administration d'une dose initiale de carfilzomib à 20 mg/m², la dose a été augmentée à 27 mg/m² dans l'étude PX-171-009 et à 56 mg/m² dans l'étude 2011-003 (voir rubrique 5.1). Une étude comparant les effets indésirables survenus dans le bras Kyprolis et dexaméthasone (Kd) de l'étude 2011-003 vs le bras Kyprolis, lénalidomide et dexaméthasone (KRd) de l'étude PX-171-009, suggère qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

10.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 20 juillet 2016 au 19 janvier 2017). Aucun nouveau signal n'a été rapporté par rapport au profil de tolérance connu.

10.2.4 Données issues du PGR

KYPROLIS fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Depuis la dernière évaluation par la Commission en mai 2016, les hémorragies et les événements thromboemboliques veineux ont été ajoutés à la liste des risques identifiés importants. Les risques liés à l'utilisation du carfilzomib sont désormais :

- risques identifiés importants : Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), Toxicité pulmonaire, Hypertension pulmonaire, dyspnée, hypertension y compris crises d'hypertension, Insuffisance rénale aiguë, Syndrome de lyse tumorale, Réactions à la perfusion, Hémorragie et thrombopénie, événements thromboemboliques veineux, Toxicité hépatique, Micro-angiopathie thrombotique, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), Neutropénie fébrile
- risques potentiels importants : Infections à l'herpès Zoster, Toxicité sur la reproduction et le développement.
- informations manquantes : Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, Utilisation chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires cliniquement significatives, y compris infarctus du myocarde récent (au cours des 4 mois précédents), Insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, Angor non contrôlé et arythmie non contrôlée, Utilisation chez la femme enceinte et allaitante

010.3 Résumé & discussion

La demande de réévaluation de KYPROLIS (carfilzomib) en trithérapie, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute chez les

patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur, repose sur les données actualisées d'une étude (ASPIRE) ouverte, randomisée versus l'association lénalidomide/dexaméthasone (Rd) avec les données en survie globale à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe de l'étude.

Un total de 781 patients atteints de myélome multiple et ayant reçu entre 1 et 3 lignes de traitement ont été randomisés dans l'étude ASPIRE, et traités jusqu'à progression de la maladie : 392 ont reçu le protocole carfilzomib/lénalidomide/dexaméthasone (KRd) et 389 ont reçu le protocole lénalidomide/dexaméthasone (Rd). Près de 43 % des patients étaient traités en deuxième ligne. Parmi les patients inclus, 65 % avaient déjà reçu un autre inhibiteur du protéasome, le bortézomib et 15 % étaient réfractaires au bortézomib au cours d'un traitement antérieur. Il est à noter que le fait d'être réfractaire au bortézomib était un des critères de non-inclusion. Le schéma de cette étude ne permettait pas de répondre de façon fiable à la question de l'efficacité du carfilzomib chez les patients n'ayant pas reçu d'emblée un inhibiteur du protéasome et chez les patients réfractaires au bortézomib. Par ailleurs, environ la moitié des patients (58 %) des patients avaient déjà reçu un IMiD dans chacun des deux bras et n'étaient potentiellement pas éligibles à un retraitement par lénalidomide/dexaméthasone spécifiquement si les délais de rechute étaient courts (une proportion de 7 % des patients réfractaires au lénalidomide a été incluse dans cette étude).

L'analyse finale (comité indépendant de relecture) de la survie sans progression a été réalisée après un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe KRd et de 30,1 mois dans le groupe Rd. La survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe KRd par rapport au groupe Rd (HR=0,69 ; IC 95 % [0,57;0,83] ; p<0,0001) et la médiane de survie sans progression a été de 26,3 mois dans le groupe KRd et de 17,6 mois dans le groupe Rd (différentiel de 8,7 mois).

L'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaire) a été réalisée suite à la survenue de 513 décès dans les deux groupes : 246 décès dans le groupe KRd et 267 décès dans le groupe Rd. Elle a montré, à l'issue d'un suivi médian de 67,1 mois dans chaque groupe, une médiane de survie globale de 48,3 mois dans le groupe KRd et de 40,4 mois dans le groupe Rd, soit un gain absolu de 7,9 mois (HR=0,794 ; IC₉₅ % [0,667 ; 0,945] ; p=0,0045) avec une valeur de p inférieure au seuil de significativité de 0,0231.

En termes de tolérance, dans l'étude ASPIRE, les pourcentages de patients avec événements indésirables liés au traitement ont été similaires entre les groupes (85 %). Une toxicité plus importante a toutefois été rapportée dans le groupe KRd en termes de troubles cardiaques (apparition et/ou aggravation d'insuffisance cardiaque, d'ischémie myocardique, et d'infarctus du myocarde), de troubles hématologiques (thrombopénie notamment), de troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie), et d'événements thromboemboliques. Il est fait mention dans le RCP de KYPROLIS de précautions d'emploi en prévention de certaines de ces complications, notamment la surveillance de l'hydratation et de l'équilibre hydro-électrolytique.

En ce qui concerne les événements indésirables d'intérêt particulier dans l'étude ASPIRE, notamment les insuffisances cardiaques, leur incidence a été plus fréquente dans le groupe KRd que dans le groupe Rd : 6,4 % (3,1 % ≥ grade 3) versus 4,1 % (0,8 % ≥ grade 3). Dans l'étude ENDEAVOR ayant évalué l'efficacité et la tolérance du carfilzomib dans le cadre de la bithérapie (association à la dexaméthasone versus l'association bortézomib+dexaméthasone), les événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaques ont été plus fréquents dans le groupe carfilzomib/dexaméthasone que dans le groupe bortézomib/dexaméthasone : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3).

Par ailleurs, le RCP précise qu'il pourrait y avoir une relation dose-dépendante potentielle pour les effets indésirables suivants : insuffisance cardiaque (Kd 8,2 %, KRd 6,4 %), dyspnée (Kd 30,9 %, KRd 22,7 %), hypertension (Kd 25,9 %, KRd 15,8 %), et hypertension pulmonaire (Kd 1,3 %, KRd 0,8 %).

010.4 Programme d'études

Deux études sont en cours dans l'indication du myélome multiple :

- étude de phase III chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire recevant du carfilzomib en association à la dexaméthasone, comparant la posologie une fois par semaine à la posologie deux fois par semaine (ARROW) ;
- étude de phase I/II évaluant le carfilzomib une fois par semaine en association à la dexaméthasone dans le myélome multiple en progression (CHAMPION 1).

Trois études sont en cours dans d'autres indications :

- étude de phase Ib/II du carfilzomib en association à la dexaméthasone, mitoxantrone, PEG-asparaginase et vincristine chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire ;
- étude de phase Ib/II du protocole carfilzomib, carboplatine et étoposide chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules étendu non précédemment traité ;
- étude de phase Ib/II du carfilzomib dans le traitement des tumeurs solides, myélome multiple ou lymphome en rechute.

011 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'Hématologie⁷. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, CSP, de l'état général et des comorbidités (existence ou non d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale). De façon générale, si la durée de première réponse est élevée avec une rechute tardive, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé.

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

Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : bortézomib est utilisé (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immuno-modulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide est utilisé en association avec la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Récemment d'autres médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique en traitement de deuxième ligne tels que l'ixazomib, le daratumumab ou le carfilzomib, tous deux devant être associés au lénalidomide et à la dexaméthasone.

En l'absence de comparaison entre les nouvelles molécules disponibles (ixazomib, daratumumab, carfilzomib) chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple et en rechute à au moins un traitement antérieur, le choix thérapeutique doit se faire en fonction du profil clinique des patients et du profil de tolérance.

Considérant les données, KYPROLIS, en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, est un traitement de deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.

⁷ 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>

Pour rappel, la posologie de KYPROLIS en trithérapie est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants des cycles et la posologie de KYPROLIS en bithérapie est de 20 mg/m² les jours 1 et 2 du cycle 1 puis 56 mg/m² les jours suivants des cycles. A ce jour, KYPROLIS en association (bi- ou trithérapie) est le seul à avoir montré un gain en survie globale par rapport aux associations de deuxième ligne bortézomib plus dexaméthasone et lénalidomide plus dexaméthasone. Le choix entre l'instauration des deux schémas posologiques repose notamment sur la prise en compte des résultats en survie globale mis au regard de la toxicité cardiaque.

Par ailleurs, compte-tenu des événements d'intérêt particulier relevés lors des études pivots, la Commission préconise une surveillance cardiaque pour tous les patients traités par KYPROLIS, quel que soit le schéma posologique et ce, conformément au RCP de ce produit.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ KYPROLIS est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ KYPROLIS est indiqué chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- la démonstration d'une amélioration de la survie sans progression avec un gain en survie globale par rapport à l'association lenalidomide/dexaméthasone dans une étude comparative,
- le profil de tolérance,

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KYPROLIS est important en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en trithérapie, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur et aux posologies de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants) au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois,
 - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois,
 - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3),
- la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.

012.3 Population cible

La population cible de KYPROLIS, en trithérapie, est représentée par les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ayant reçu au moins un traitement antérieur. En l'absence de données de prévalence, cette quantification se fera à l'aide des données incidentes.

Selon l'INCa, l'incidence estimée de myélome multiple était de 4 888 nouveaux cas en 2012.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %^{8,9} (soit 730 à 980 patients).

Considérant que le recours à un traitement de deuxième ligne concerne environ 70%¹⁰ des patients, la population cible incidente de KYPROLIS serait de l'ordre de 2 735 à 2 910 patients par an en deuxième ligne.

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

Au total, la population cible incidente de KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone serait de l'ordre de 2 700 à 2 900 patients.

⁸ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;2005:340-5.

⁹ 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.

¹⁰ Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 (175) : 66-76.

013 ANNEXE : DEFINITION DES TYPES DE REPONSES SELON L'IMWG ET L'EBMT

Critères de réponse selon l'IMWG

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

Définition de la réponse minimale selon l'EBMT

Critères de réponse selon l'EBMT	Définition
Réponse minimale	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de 25 à 49% du taux sérique de protéine M et/ou réduction de 50 à 89% du taux urinaire de protéine sur 24 heures, qui excède 200 mg/24h, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Pour les patients avec un myélome non sécrétant seulement, réduction de 25 à 49% des cellules plasmatiques sur une ponction de moelle osseuse et sur biopsie à l'aide d'une aiguille tréphine, en cas de réalisation d'une biopsie, maintenue pendant un minimum de 8 semaines, - Réduction de 25 à 49% de la taille des plasmocytomes des tissus mous (par radiographie ou évaluation clinique).