

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DARZALEX (daratumumab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique important en association au protocole comportant le melphalan, la prednisone et le bortézomib (MPV) chez les adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches et progrès thérapeutique mineur par rapport au protocole MPV utilisé seul.

L'essentiel

- ▶ DARZALEX a l'AMM en association au bortézomib, melphalan et prednisone pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- ▶ L'efficacité de cette association est fondée principalement sur des résultats d'une étude montrant une augmentation de la survie sans progression, sans toutefois de gain démontré sur la survie globale ni en qualité de vie.
- ▶ Dans cette indication, DARZALEX en association au protocole MPV, est un traitement de 1^{ère} intention.

Indications préexistantes*

DARZALEX a aussi l'AMM :

- 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.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non du patient à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).
Chez les patients non éligibles à l'ACSP (en raison de leur âge, de leurs comorbidités ou de leur état général), les schémas recommandés en 1^{ère} ligne sont :
 - o « MPV » associant bortézomib (VELCADE) au melphalan et prednisone pour une durée fixe,
 - o « Rd » associant lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
DARZALEX en association au protocole MPV est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'autre association admise en 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, le protocole Rd (lénalidomide et dexaméthasone), n'est pas connue.

Données cliniques

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Une étude randomisée ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance du daratumumab en association au protocole MPV pendant 9 cycles suivi par un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez 706 patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
La supériorité du daratumumab en ajout au protocole MPV par rapport au protocole MPV utilisé seul a été démontrée dans cette étude sur la survie sans progression déterminée par un comité indépendant (critère de jugement principal). Avec un suivi de 16,5 mois, la médiane de survie sans progression a été de 18,1 mois dans le groupe MPV et non atteinte dans le groupe D-MPV (HR = 0,50, IC95% : [0,38 ; 0,65], $p < 0,0001$; inférieur au seuil de risque alpha bilatéral de 0,0103 prévu au protocole).
Il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) entre les deux groupes. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'analyse exploratoire de la qualité de vie dans cette étude ouverte.
- Le profil de tolérance de l'association daratumumab -MPV a été marqué comparativement au protocole MPV seul par une incidence plus élevée d'infections des voies respiratoires hautes (26,3% versus 13,8%), de pneumonies (15,3% versus 4,8%), de bronchites (14,5% versus 7,6%), de toux (15% versus 7,6%) et dyspnée (12,4% versus 4,5%) ainsi que d'hypertension (10,1% versus 3,1%).

Conditions particulières de prescription

- 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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DARZALEX est important en association au protocole MPV pour le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- DARZALEX apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) par rapport au protocole MPV administré seul.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 avril 2019 (CT-17516) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »