



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 AVRIL 2020

daratumumab
DARZALEX, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au protocole Rd associant le lénalidomide à la dexaméthasone.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique.

Lorsque les patients sont inéligibles à une greffe (en raison notamment de leur âge, de leurs comorbidités et/ou de leur état général), la stratégie thérapeutique repose sur une chimiothérapie :

- soit par bortézomib (VELCADE), melphalan et prednisone (protocole VMP) pour une durée fixe, pouvant être associé à l'anticorps monoclonal anti-CD38 DARZALEX (daratumumab),
- soit par lénalidomide (REVLIMID) associé à des faibles doses de dexaméthasone (protocole Rd) jusqu'à progression de la maladie.

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité du protocole DARZALEX (daratumumab), administré en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd) jusqu'à progression de la maladie, démontrée par rapport au protocole Rd, le protocole D-Rd est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent d'une AMM : D-VMP (association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone) et désormais D-Rd. A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles.

La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« DARZALEX est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. »
SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) par rapport au protocole Rd, administrés jusqu'à progression, après un suivi médian de 28 mois, en termes de survie sans progression (HR = 0,56 [IC_{95%} : 0,43 – 0,73], gain médian non quantifiable à ce jour), - des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-Rd par rapport à Rd (24 % versus 7 %) même s'il n'est pas démontré que la MRD est un critère de substitution de la survie globale à ce jour, mais au regard : - de l'absence de gain démontré en survie globale à la date de l'analyse, - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, - et de la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 avec le protocole D-Rd par rapport au protocole Rd (90 % versus 83 %) ayant concerné principalement les neutropénies (50 % versus 35 %) et les pneumonies (14 % versus 8 %), la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
ISP	DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab), au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd, le protocole D-Rd est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent d'une AMM : D-VMP (association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone) et désormais D-Rd. A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles. La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

	Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.
Population cible	La population cible de DARZALEX (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches est au maximum de 3 200 nouveaux patients par an.
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellule souches, lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de DARZALEX (daratumumab) « **en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches** ». Cette extension d'indication a été obtenue le 19 novembre 2019.

Pour rappel, DARZALEX (daratumumab) a déjà été évalué par la Commission de la transparence dans le traitement du myélome multiple :

- en 1^{ère} ligne, chez des patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP). Dans son avis du 17/04/2019, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VMP administré seul, dans l'attente des résultats de survie globale ; cette indication fait l'objet d'une réévaluation en cours par la Commission,
- en 2^{ème} ligne, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) ou au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole D-Vd) (avis du 21/02/2018 : SMR important, ASMR IV versus Rd ou Vd),
- en 3^{ème} ligne, en monothérapie, chez des patients ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur (avis du 22/11/2017 : SMR important, ASMR V).

Par ailleurs, DARZALEX (daratumumab) a récemment obtenu une extension d'indication en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VTd) pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. Cette indication fait l'objet d'une évaluation en cours par la Commission.

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.

A noter que la posologie de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone est différente des autres schémas d'administration de DARZALEX (daratumumab) déjà évalués (traitement par cycles de 4 semaines, cf. 03. « Posologie »).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« DARZALEX est indiqué :

- **en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone** ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone **pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches** ;
- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- 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 ;
- 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. »

03 POSOLOGIE

« Schéma posologique en association avec le lénalidomide (traitement par cycles de 4 semaines) et en monothérapie :

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

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

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	Hebdomadaire (8 doses au total)
Semaines 9 à 24 ^a	Toutes les 2 semaines (8 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9.

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25.

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 du RCP de DARZALEX et se reporter au RCP du produit correspondant. »

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une hémopathie maligne rare, due à la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig 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 d'une MGUS vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Le diagnostic est posé sur la présence de deux critères : Ig monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration, et plasmocytose médullaire ≥ 10 %, et confirmé à l'aide d'un myélogramme par ponction médullaire, qui permet de détecter l'infiltration plasmocytaire quantitativement et qualitativement anormale. Un bilan d'imagerie est nécessaire pour évaluer l'atteinte osseuse. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans.¹

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.² Avant l'arrivée des nouveaux traitements, la survie des patients à 5 ans était inférieure à 50 %.^{2,3} Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.⁴

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 il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte

¹ HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

² Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome> (consulté le 08/01/2020)

³ R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

⁴ Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)⁵ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.^{6,7}

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne 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 augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.⁸

En cas de non-éligibilité à une autogreffe de cellules souches (en raison notamment de l'âge, de comorbidités et/ou de l'état général du patient), la stratégie thérapeutique repose sur un protocole de chimiothérapie, pouvant être associé à une immunothérapie anti CD38 : ^{6,7}

- Le protocole Rd associant REVLIMID (lénalidomide) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie a supplanté le protocole MPT associant le melphalan à la prednisone et au thalidomide, en raison de sa supériorité en termes de survie globale (étude FIRST⁹, avis de la Commission du 25/01/2017)¹⁰.

- Les protocoles à base de bortézomib ont également intégré la stratégie thérapeutique chez les patients inéligibles à la greffe :

- le protocole VMP associant VELCADE (bortézomib) au melphalan et à la prednisone pour une durée fixe.¹¹ En l'absence de données comparatives, la commission a considéré que la place du protocole Rd vis-à-vis du protocole VMP n'était pas connue et que le choix de l'utilisation de l'un ou de l'autre pourrait se faire en fonction du profil de tolérance des patients.¹⁰
- le protocole D-VMP avec utilisation de DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression de la maladie, en association au protocole VMP.¹² Le protocole D-VMP a récemment démontré sa supériorité en termes de survie globale sur le protocole VMP (avis de la Commission du 22/04/2020).¹³

- Plus récemment, le protocole VRd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (lénalidomide) et la dexaméthasone a obtenu une AMM chez les patients non préalablement traités et non éligibles à une greffe. Cependant, dans son avis du 01/04/2020¹⁴, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (lénalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.

A noter que la bendamustine (LEVACT) en association à la prednisone est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients de plus de 65 ans non éligibles à une ACSP qui présentent une neuropathie au diagnostic, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib.¹⁵

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

⁶ Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl 4):iv52-iv61.

⁷ National Comprehensive Cancer Institute. Multiple Myeloma. Featured Updates to the NCCN Guidelines. Version 3, 2018 <http://www.nccn.org/content/16/1/11.full.pdf+html>

⁸ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

⁹ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:9

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en date du 25/01/2017.

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 02/03/2016.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence de DARZALEX en date du 17/04/2019

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de DARZALEX en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone en date du 22/04/2020.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en association au bortézomib et à la dexaméthasone en date du 01/04/2020.

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence de LEVACT en date du 29/06/2016.

Chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et qui sont inéligibles à l'autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP), au regard des options thérapeutiques disponibles qui ont démontré un bénéfice en termes de survie globale, le besoin médical est partiellement couvert. Il subsiste un besoin de disposer de traitements permettant de prolonger la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

05.1 Médicaments

Il s'agit des protocoles :

- Rd, associant le lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone, jusqu'à progression de la maladie,¹⁰
- VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe¹¹, pouvant être associé au daratumumab (DARZALEX) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie (protocole D-VMP)¹². DARZALEX en association au melphalan, bortézomib et prednisone (D-VMP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole VMP en termes de survie globale (avis de la CT du 22/04/2020).¹³

En l'absence de données comparatives, la place des protocoles VMP ou D-VMP par rapport au protocole Rd n'est pas connue.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
REVLIMID lénalidomide <i>Celgene</i> Et génériques	Non	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.	25/01/2017 (inscription)	Important	Compte tenu du gain de 4,3 mois en survie sans progression (médiane de 25,5 mois versus 21,2 mois) avec un impact sur la survie globale (médiane de 59,1 mois versus 49,1 mois) avec l'association REVLIMID + dexaméthasone jusqu'à progression par rapport au protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide), la Commission considère que REVLIMID, en association avec la dexaméthasone jusqu'à progression, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.	Oui
VELCADE bortézomib <i>Janssen-Cilag</i> Et génériques	Non	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive	02/03/2016 (réévaluation)	Important	Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma VMP).	Oui

		accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.				
DARZALEX daratumumab <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.	22/04/2020 (rééval)	Important	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) par rapport au protocole VMP, en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 40 %, HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80]) après un suivi médian de 40 mois, - et de la confirmation d'un gain en survie sans progression (gain médian de 17 mois), et malgré : - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, - et la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec le protocole D-VMP par rapport au protocole VMP (48 % versus 33 %), notamment davantage de pneumonies graves (12 % versus 3 %), la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole VMP), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole VMP dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.	Non pris en charge à ce jour

*classe pharmaco-thérapeutique

Le protocole VRd associant le bortézomib (VELCADE) pour une durée fixe au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone jusqu'à progression dispose également d'une AMM dans la même situation clinique depuis le 13 mai 2019. Dans son avis du 01/04/2020, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (lénalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.¹⁴ Le protocole VRd n'est donc pas considéré comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez des patient non éligibles à une greffe de cellules souches.

Bien que disposant d'une AMM en 1^{ère} ligne chez des patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, le protocole MPT a été supplanté par le protocole Rd, qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale (étude FIRST⁹, avis CT 25/01/2017¹⁰). Par conséquent, le protocole MPT n'est plus considéré comme un CCP.

Enfin, bien que son utilisation reste très limitée dans cette indication, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib. Elle est considérée comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.¹⁵

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez des patient non éligibles à une greffe de cellules souches sont :

- le protocole Rd associant le lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie,
- le protocole VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe,
- le protocole D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie au bortézomib, au melphalan et à la prednisone pour une durée fixe,
- la bendamustine.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Oui (en cours)	AMM
Autriche	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Luxembourg	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Russie	Oui	AMM
Espagne	Non	-
Portugal	En cours	-
Italie	En cours	-
USA	Non	-

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/11/2017 (Inscription)
Indication	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.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Faute de comparaison au pomalidomide en 3 ^{ème} ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en 2 ^{ème} 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.
ASMR (libellé)	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 3 ^{ème} ligne, la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/02/2018 (Inscription)
Indication	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.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les données, DARZALEX en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone est un traitement de 2 ^{ème} ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.
ASMR (libellé)	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.
Date de l'avis (motif de la demande)	17/04/2019 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la supériorité du protocole DARZALEX, administré en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV) jusqu'à progression de la maladie par rapport au protocole MPV, D-MPV est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité 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 première ligne chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, le protocole Rd (lénalidomide-dexaméthasone), n'est pas connue. La Commission souligne qu'une étude comparant D-Rd au protocole Rd est en cours et permettra de répondre à cette question.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX au protocole MPV (comportant le bortézomib, le melphalan et la prednisone) par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression, sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie à la date de l'analyse, - de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec l'association D-MPV (41,6 % versus 32,5%), avec notamment davantage de pneumonies graves (10,1% versus 3,1%), la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole MPV administré seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) en association au REVLIMID (lénalidomide) et à la dexaméthasone (protocole DRd) repose sur une étude clinique de phase III, l'étude MAIA (MMY3008), randomisée, comparative, en ouvert, réalisée chez 737 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP). L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport au protocole Rd (lénalidomide/dexaméthasone).

08.1 Efficacité

Référence	Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02252172
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole DRd) par rapport au lénalidomide et la dexaméthasone (protocole Rd), en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparative versus Rd (lénalidomide + dexaméthasone). La randomisation (1:1) a été stratifiée sur : - le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), - la région géographique (Amérique du Nord versus autres régions), - l'âge (<75 ans versus ≥75 ans)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10/03/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/09/2018 Etude conduite dans 176 centres dans 14 pays (dont 45 centres en France ayant inclus 312 patients)
Principaux critères d'inclusion	• Patients âgés de 18 ans ou plus, • Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous : - Critères diagnostiques d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie et de lésions osseuses (critères CRAB) - Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 10% documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, - Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : ○ Myélome multiple à IgG : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 1,0 g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou ○ Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 0,5 g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou ○ Myélome multiple à chaîne légère sans maladie mesurable dans le sang ou les urines : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 10 mg/dL et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, • Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligible à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, soit en raison d'un âge de 65 ans ou plus, soit chez les patients de moins de 65 ans, en présence d'une comorbidité ayant un impact négatif sur la tolérance de la chimiothérapie intensive (cette comorbidité devait être examinée par le promoteur avant la randomisation) • Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2.
Principaux critères de non inclusion	• Amylose-AL primitive, gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou myélome multiple indolent,

¹⁶ Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019 ;380:2104-15.

	• Maladie de Waldenström ou autre affection comportant une immunoglobuline monoclonale mais sans infiltration médullaire par des plasmocytes clonaux associée à des lésion lytiques osseuses, • Antécédent ou traitement systémique en cours ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le myélome multiple, à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours), • Diagnostic de leucémie à plasmocytes ou syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et altérations cutanées), • Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 5 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, des carcinomes in situ du col de l'utérus, • Radiothérapie ou plasmaphérèse pendant respectivement les 14 et 28 jours précédant l'inclusion, • Localisations méningées du myélome multiple, • Bronchopneumopathie chronique obstructive avec un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) < 50% de la valeur théorique, asthme non contrôlé ou antécédent d'asthme persistant modéré à sévère dans les 2 années précédant l'inclusion, • Affections concomitantes cliniquement significatives.
Schéma de l'étude	Principaux critères d'éligibilité : • MMND non éligibles à la greffe • Statut ECOG 0-2 Facteurs de stratification • Stade ISS (I vs II vs III) • Zone géographique (Amérique du Nord vs autres) • Âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans) Randomisation 1:1 DRd (N=368) Daratumumab (16 mg/kg IV) Cycles 1-2: hebdomadaire Cycles 3-6: toutes les 2 semaines Cycles 7+: toutes les 4 semaines, jusqu'à progression R: 25 mg PO Jours 1 à 21 de chaque cycle jusqu'à progression d: 40 mgb PO ou IV hebdomadaire jusqu'à progression Rd (N=369) R: 25 mg PO Jours 1 à 21 de chaque cycle jusqu'à progression d: 40 mg PO ou IV hebdomadaire jusqu'à progression Cycle: 28 jours Critère de jugement principal: • SSP Critères de jugement secondaires évalués selon une hiérarchie : 1. Taux ≥ RC 2. Taux ≥ TBRP 3. Taux de MRD négative 4. Taux de réponse globale 5. Survie globale Autres : tolérance Figure 1 : Etude MAIA – Schéma de l'étude – (Source : CSR MAIA) DRd = daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; ISS = International Staging System ; IV = Intraveineuse ; MMND = Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué ; MRD = Minimal Residual Disease ; PO = Per Os ; RC = Réponse Complète ; Rd = lénalidomide, dexaméthasone ; SSP = Survie Sans Progression ; TBRP = Très Bonne Réponse Partielle.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DRd)</u> : jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable <u>Groupe lénalidomide/dexaméthasone (Rd)</u> : jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable - daratumumab : 16 mg/kg par perfusion IV, une fois par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 et 2), toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines (à partir du cycle 7). Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients avant chaque perfusion de daratumumab : 40 mg de dexaméthasone 1h avant chaque perfusion (20 mg chez patients ≥ 75 ans ou IMC $< 18,5$) + paracétamol 650-1000 mg IV ou PO + diphenhydramine 25-50 mg IV ou PO. Afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu chez les patients à risque de complications respiratoires. - lénalidomide : 25 mg/j PO les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours pour les patients présentant une clairance à la créatinine > 50 mL/min (10 mg/j en cas de clairance à la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min). - dexaméthasone : 40 mg PO une fois par semaine (20 mg si patients ≥ 75 ans ou IMC $< 18,5$). En cas d'intolérance, des réductions de dose ou des interruptions de traitement pouvaient être mises en œuvre, selon un schéma décrit par le protocole. Pendant la période de suivi, les patients ayant arrêté le traitement devaient être suivis jusqu'à progression de la maladie, instauration d'un nouveau traitement du myélome multiple, décès, retrait du consentement, perte de vue ou fin de l'étude. Après progression, un suivi était prévu au moins toutes les 16 semaines., afin de collecter le traitement ultérieur, la Survie Sans Progression 2 (SSP2) évaluée par les investigateurs, les nouveaux cancers survenant sous traitement ou au cours du suivi et la survie. <u>Traitements concomitants</u> : pendant toute la durée de l'étude, les traitements concomitants du myélome multiple étaient autorisés (par ex. prévention des thromboses veineuses profondes, traitement par bisphosphonates, prévention des infections...).
Critère de jugement principal	La survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression ou du décès quelle qu'en soit la cause (analyse ITT), évaluée selon un algorithme basé sur les critères de l'IMWG¹⁷ et revue par un comité indépendant.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> : 1. TRC (taux de réponse complète) : réponses complètes stringentes, réponses complètes, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par une immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et une disparition complète de tout plasmocytome des tissus mous, et $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse, 2. Taux de TBRP (très bonne réponse partielle) : réponses complètes stringentes, réponses complètes et très bonnes réponses partielles, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par des protéines M sérique et urinaire détectables par immunofixation mais pas par électrophorèse ; ou réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h, 3. MRD (maladie résiduelle minimale) indétectable (seuil de 10^{-5}), définie par la présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une réponse complète, 4. TRG (taux de réponse globale) : réponses complètes stringentes, réponses complètes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG, 5. SG (survie globale), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <u>Autres critères de jugement secondaires ou exploratoires</u> : 9 critères de jugements secondaires ou exploratoires ont été définis dont 5 jugés intéressants d'un point de vue médical :

¹⁷ International Myeloma Working Group

	- Temps jusqu'à progression (délai entre la randomisation et la progression ou le décès en raison de la progression de la maladie), - Survie sans progression 2 (SSP2, délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause pendant le traitement suivant), - Délai jusqu'au traitement suivant (délai entre la randomisation et la prise d'une ligne ultérieure de traitement pour le myélome multiple), - Délai jusqu'à la réponse (délai entre la randomisation et la 1^{ère} réponse), - Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC-QLQ-C30¹⁸ et EQ-5D-5L¹⁹).
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une diminution du risque de progression ou de décès de 25 % (HR = 0,75) entre les deux groupes de traitement, la SSP attendue dans le groupe Rd étant de 24 mois, avec une puissance de 80 %, un risque alpha bilatéral de 0,05 et un nombre d'événements attendus de 390 (progression ou décès), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 730 (365 par groupe). Ce nombre tient compte de possibles sorties d'étude (5 %).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal (survie sans progression) :</u> Deux analyses intermédiaires étaient prévues pour l'évaluation de la SSP : - 1^{ère} analyse intermédiaire (analyse de tolérance) après que 100 patients aient reçu le traitement pendant ≥ 8 semaines ou aient arrêté le traitement ; - 2^{ème} analyse intermédiaire (analyse d'efficacité et de tolérance) après la survenue de 234 événements (progression ou décès). L'analyse finale de la SSP était prévue lors de la survenue de 390 événements. En cas de différence significative lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire, l'analyse finale de la SSP n'avait pas lieu. Les méthodes de Lan-DeMets et O'Brien-Flemming permettaient de prendre en compte la multiplicité des analyses (risque alpha consenti pour la 2^{ème} analyse intermédiaire de 0,0076 et pour l'analyse finale de 0,0476). Les médianes de SSP ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et un test du logrank stratifié a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Le HR a été estimé selon un modèle de Cox stratifié. Des analyses exploratoires de sensibilité étaient prévues au protocole lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSP ainsi que des analyses en sous-groupe selon l'âge (< 75 ans et ≥ 75 ans), le stade ISS à l'inclusion (I, II ou III), la région géographique (Amérique du Nord et autres régions), le sexe, la fonction rénale et la fonction hépatique à l'inclusion, le type de myélome, le risque cytogénétique et le statut de performance ECOG. <u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> En cas de significativité sur le critère de jugement principal (SSP) démontrée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire ou l'analyse finale, les critères de jugement secondaires étaient évalués, selon l'ordre hiérarchique suivant : - RC (réponse complète) - TBRP (très bonne réponse partielle) - MRD (maladie résiduelle minimale) - TRG (taux de réponse globale) - SG (survie globale) Pour 4 d'entre eux (RC, TBRP, MRD et TRG), deux analyses étaient prévues, au moment de la 2^{ème} analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la SSP. Le risque alpha était contrôlé selon les méthodes de O'Brien-Fleming et Lan-DeMets (risque alpha consenti de 0,0244 lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire et de 0,0428 lors de l'analyse finale). Les comparaisons entre les groupes pour ces critères ont été réalisées selon un test de Cochran Mantel Haenszel. Pour l'analyse de la SG, trois analyses étaient prévues. Afin de prendre en compte la multiplicité des analyses, le risque alpha a été contrôlé selon un modèle linéaire :

¹⁸ L'EORTC QLQ-C30 est un score validé et spécifique du cancer, permettant de rendre compte de l'impact des stratégies de prise en charge sur la qualité de vie dans son aspect multidimensionnel. Il est composé de 5 échelles fonctionnelles (capacité fonctionnelle, capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir, état émotionnel, capacité cognitive, capacité à maintenir les relations sociales), de 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur), de différents items mesurant les symptômes habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, manque d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières) et d'une échelle de santé globale et de qualité de vie globale.

¹⁹ L'EQ-5D-5L est un questionnaire européen de qualité de vie en 5 dimensions sur 5 niveaux : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression plus une échelle visuelle analogique décrivant l'état de santé. Le score des 5 dimensions permet de calculer un score unique (score d'utilité) variant de 0 à 1, représentant l'état de santé global.

- 1^{ère} analyse intermédiaire de la SG réalisée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSP : risque alpha alloué de 0,0001 ;
- 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG réalisée lors de l'analyse finale de la SSP : risque alpha déterminé en fonction du nombre de décès ;
- L'analyse finale de la SG devait avoir lieu après la survenue de 330 décès ou 7 ans après le dernier patient randomisé, afin de mettre en évidence une diminution de 27 % du risque de décès (HR = 0,73) entre les deux groupes, avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral global de 0,05.

Les médianes de SG ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et un test du logrank non stratifié a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Le HR a été estimé selon un modèle de Cox non stratifié.

Populations d'analyse :

- ITT (l'ensemble des patients randomisés) : analyses d'efficacité,
- ITT modifiée (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) : analyses de tolérance.
- Population dont la réponse était évaluable, correspondant aux patients de la population ITT ayant un diagnostic confirmé et une maladie mesurable à l'inclusion, ayant reçu au moins une dose d'un des traitements et disposant d'au moins une évaluation de réponse après inclusion. Cette population a été utilisée pour les analyses de sensibilité de la réponse au traitement.

Principaux amendements au protocole : au total, 4 amendements.

- Amendement 3 (2 novembre 2016) :
 - o Mise à jour des critères de réponse et de MRD indétectable selon les nouvelles définitions de l'IMWG²⁰
- Amendement 4 (22 mai 2017) :
 - o Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable dans les 2 groupes (au lieu de 24 mois initialement dans le groupe Rd),
 - o Extension de la durée d'étude de 5 à 7 ans, afin d'observer les 330 décès prévus initialement.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 737 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 368 patients dans le groupe DRd et 369 patients dans le groupe Rd. A la date du gel de base le 24 septembre 2018, après un suivi médian de 28 mois, 67 % des patients du groupe DRd étaient toujours sous traitement versus 43 % patients dans le groupe Rd.

Les arrêts de traitement ont été moins nombreux dans le groupe DRd (32 %) par rapport au groupe Rd (57 %) ; les raisons les plus fréquentes ont été la progression de la maladie (15 % versus 24 %) et les événements indésirables (7 % versus 16 %), cf. figure 1.

Les sorties d'étude ont concerné 22 % des patients et étaient moins nombreuses dans le groupe DRd (19 %) que dans le groupe Rd (25 %).

²⁰ Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328-346.

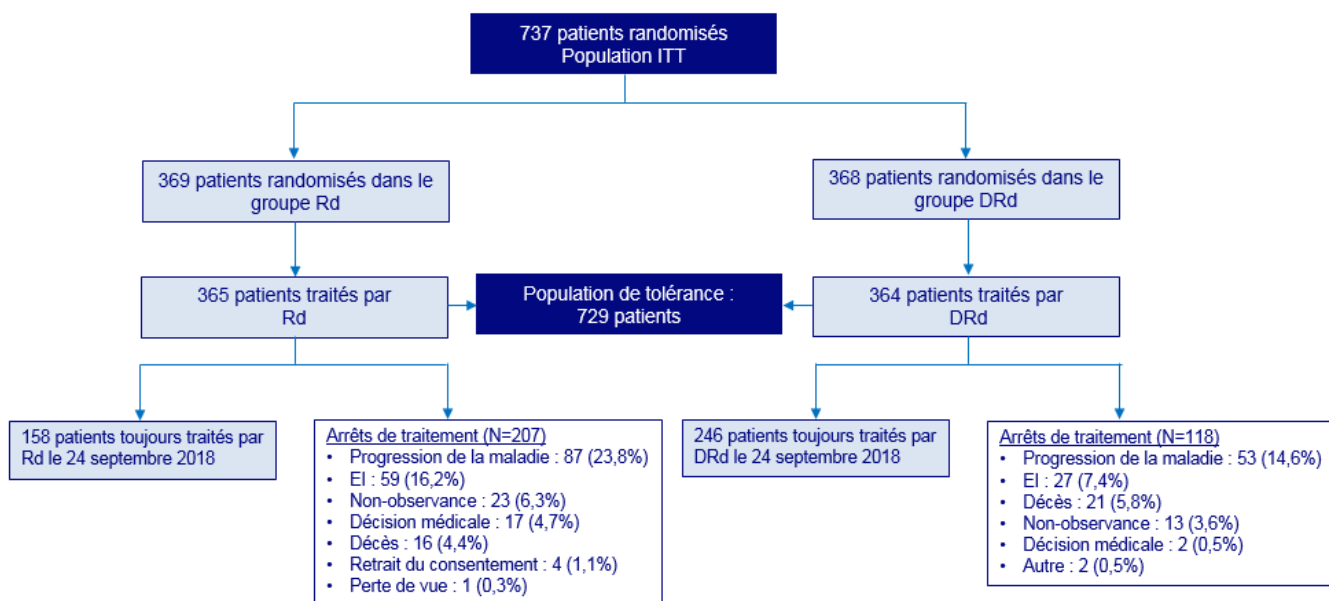


Figure 1 : Disposition des patients inclus dans l'étude MAIA

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude étaient homogènes dans les deux groupes (Tableau 2). Les patients étaient considérés comme non éligibles à une autogreffe de cellules souches (ACSP) s'ils étaient âgés de 65 ans ou plus ou s'ils présentaient une comorbidité ayant un impact négatif sur la tolérance de la chimiothérapie à haute dose utilisée dans le cadre d'une ACSP. L'âge médian des patients était de 73 ans (min – max : 45 – 90), avec près de 45 % des patients âgés de plus de 75 ans et seulement 1 % de moins de 65 ans. La majorité d'entre eux (83 %) était en bon état général (statut ECOG 0-1). Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis 1 mois en médiane. Enfin, 14 % des patients avaient des anomalies génétiques de haut risque : del17p, t(4:14) ou t (14:16).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MAIA

	Rd (N=369)	DRd (N=368)	Total (N=737)
Age (années)			
Médiane (min-max)	74,0 (45 – 89)	73,0 (50 - 90)	73,0 (45 - 90)
< 65, n (%)	4 (1,1%)	4 (1,1%)	8 (1,1%)
65 - <70, n (%)	73 (19,8%)	74 (20,1%)	147 (19,9%)
70 - <75, n (%)	131 (35,5%)	130 (35,3%)	261 (35,4%)
≥ 75, n (%)	161 (43,6%)	160 (43,5%)	321 (43,6%)
Sexe, n (%)			
Hommes	195 (52,8%)	189 (51,4%)	384 (52,1%)
Indice ECOG, n (%)			
0	123 (33,3%)	127 (34,5%)	250 (33,9%)
1	187 (50,7%)	178 (48,4%)	365 (49,5%)
≥ 2	59 (16,0%)	63 (17,1%)	122 (16,6%)
Type de myélome par immunofixation ou dosage des chaînes légères, n (%)			
IgG	246 (66,7%)	241 (65,5%)	487 (66,1%)
IgA	71 (19,2%)	70 (19,0%)	141 (19,1%)
IgM	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
IgD	4 (1,1%)	2 (0,5%)	6 (0,8%)
IgE	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Chaîne légère	38 (10,3%)	46 (12,5%)	84 (11,4%)
Kappa	21 (5,7%)	19 (5,2%)	40 (5,4%)
Lambda	13 (3,5%)	21 (5,7%)	34 (4,6%)
CLL-Kappa ^a	4 (1,1%)	6 (1,6%)	10 (1,4%)
Biclonal	8 (2,2%)	8 (2,2%)	16 (2,2%)
Score pronostique (ISS)^b, n (%)			

	Rd (N=369)	DRd (N=368)	Total (N=737)
I	103 (27,9%)	98 (26,6%)	201 (27,3%)
II	156 (42,3%)	163 (44,3%)	319 (43,3%)
III	110 (29,8%)	107 (29,1%)	217 (29,4%)
Ancienneté du diagnostic (mois)			
Médiane (min-max)	0,89 (0,0 - 14,5)	0,95 (0,1 - 13,3)	0,92 (0,0 - 14,5)
Anomalies cytogénétiques, n (%)			
Risque standard	279 (86,4%)	271 (85,0%)	550 (85,7%)
Haut risque ^c	44 (13,6%)	48 (15,0%)	92 (14,3%)
del17p	29 (9,0%)	25 (7,8%)	54 (8,4%)
t(4 ;14)	12 (3,7%)	21 (6,6%)	33 (5,1%)
t(14 ;16)	5 (1,5%)	4 (1,3%)	9 (1,4%)

CLL = Chaînes Légères Libres ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; ISS = International Staging System ; del = délétion ; t = translocation.

^a Inclut les patients sans immunofixation positive mais pour lesquels des chaînes légères libres kappa ont été détectées par dosage.

^b Le score ISS est basé sur la combinaison de la β 2-microglobuline et l'albumine sériques.

^c Un haut risque cytogénétique est défini par un test FISH / caryotype positif à del17p, t(14 ;16) ou t(4 ;14).

► Critère de jugement principal : Survie sans progression – Population ITT

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression (SSP)** évaluée par un comité **indépendant** et définie par le délai entre la randomisation et la progression de la maladie selon les critères IMWG ou le décès quelle qu'en soit la cause. A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole (24/09/2018), après un suivi médian de 28 mois, 240 événements ont été observés : 143/369 (39 %) dans le groupe Rd et 97/368 (26 %) dans le groupe DRd. Cette analyse a été considérée comme l'analyse finale de la SSP.

La médiane de SSP dans le groupe Rd a été de 31,9 mois [IC95% : 28,9 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd, cf. figure 2. La comparaison entre les deux groupes a montré une diminution du risque de progression ou décès de 44 % en faveur du groupe DRd : HR = 0,56 [IC95% : 0,43 – 0,73]; $p < 0,0001$ (inférieur au seuil de 0,00855 redéfini dans le protocole sur la base du nombre d'événements observés, différence statistiquement significative).

La SSP à 2 ans a été estimée à 62 % dans le groupe Rd versus 76 % dans le groupe DRd.

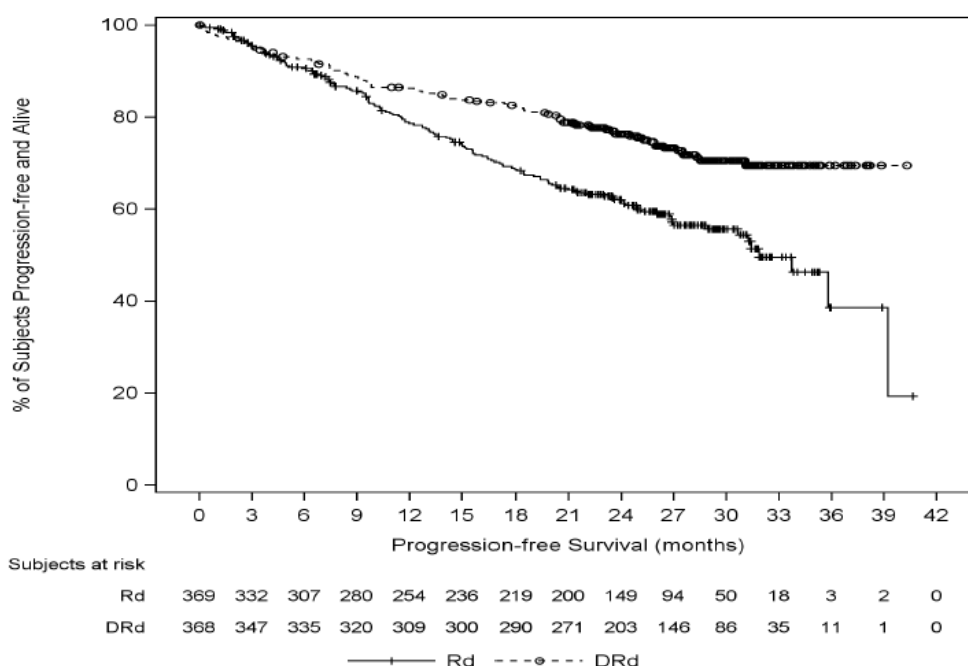


Figure 2 : Estimation de Kaplan Meier de la survie sans progression dans l'étude MAIA – Population ITT – Analyse principale (24 septembre 2018)

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires en sous-groupes, à l'exception du sous-groupe de patients ayant une insuffisance hépatique à l'inclusion incluant les formes légères à sévères (cf. 0.13 Annexe).

Les résultats de l'analyse principale ont été confirmés lors d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 9 mois, soit après un suivi médian de 36,4 mois. La médiane de SSP dans le groupe Rd était alors de 33,8 mois et la médiane dans le groupe DRd n'était toujours pas atteinte ; HR = 0,56 [IC95% : 0,44 – 0,71].

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par un comité indépendant – Population ITT

En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués, selon l'ordre hiérarchique suivant :

- RC (réponse complète) : réponse complète stringente (RCs) et réponse complète, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par une immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et une disparition complète de tout plasmocytome des tissus mous, et ≤ 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse,
- TBRP (très bonne réponse partielle) : réponse complète stringente, réponse complète et très bonne réponse partielle, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par des protéines M sérique et urinaire détectables par immunofixation mais pas par électrophorèse ; ou réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h,
- MRD (maladie résiduelle minimale) indétectable (seuil de 10^{-5}), définie par la présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une réponse complète,
- TRG (taux de réponse globale) : réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle, évalué par un algorithme selon les critères de l'IMWG,
- SG (survie globale)

Les résultats sur les 4 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe DRd par rapport au groupe Rd (valeur de p inférieure au seuil de significativité prévu de 0,0244), présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'étude MAIA

	Rd (N=369)	DRd (N=368)	OR [IC95%]	p
	% [IC95%]	% [IC95%]		
RC	24,9 % [20,6 % - 29,7 %]	47,6 % [42,4 % - 52,8 %]	2,72 [1,99 - 3,71]	<0,0001
TBRP	53,1 % [47,9 % - 58,3 %]	79,3 % [74,8 % - 83,4 %]	3,40 [2,45 - 4,72]	<0,0001
MRD	7,3 % [4,9 % - 10,5 %]	24,2 % [19,9 % - 28,9 %]	4,04 [2,55 - 6,39]	<0,0001
TRG	81,3 % [76,9 % - 85,1 %]	92,9 % [89,8 % - 95,3 %]	3,05 [1,89 - 4,94]	<0,0001

Une première analyse de la SG prévue au protocole a été réalisée lors de l'analyse principale de la SSP (analyse ITT), après un suivi médian de 28 mois. A cette date les données de SG n'étaient pas matures (médiane non atteinte dans les deux groupes). Au total, 138 patients étaient décédés : 62 (16,8 %) dans le groupe DRd et 76 (20,6 %) dans le groupe Rd, avec un HR de 0,78 (IC95% : 0,56 – 1,10), cf. figure 3.

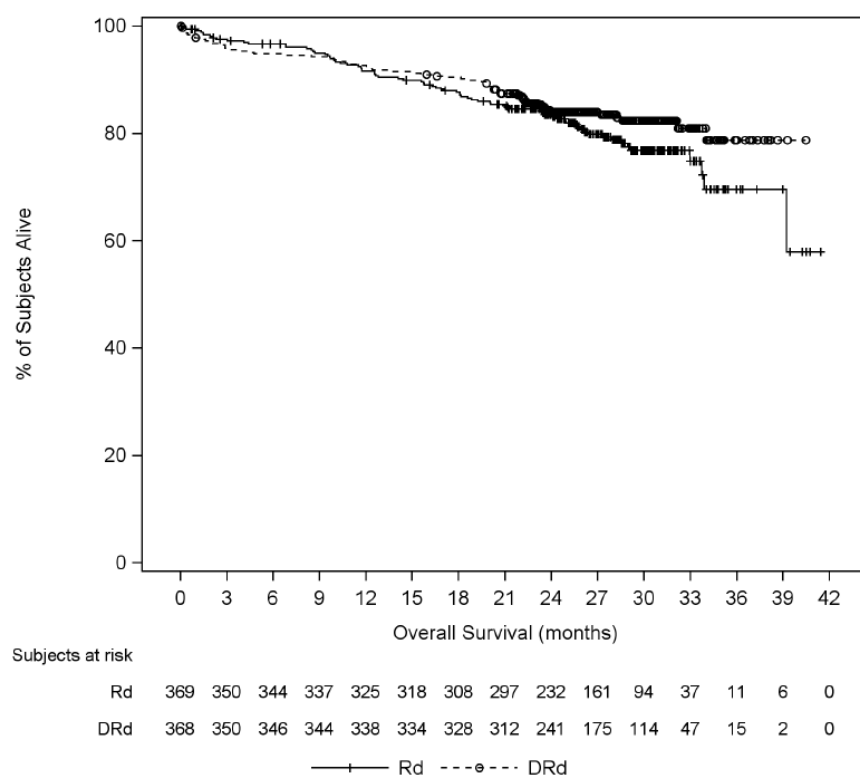


Figure 3 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude MAIA – Population ITT – Analyse principale (24 septembre 2018)

Les données de SG issues d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 9 mois, soit après un suivi médian de 36,4 mois, étaient toujours immatures, avec 50 décès supplémentaires, soit un total de 27,9 % (103) de patients décédés dans le groupe Rd versus 23,1 % (85) dans le groupe DRd et un HR = 0,77 [IC95% : 0,58 – 1,03], cf. figure 4.

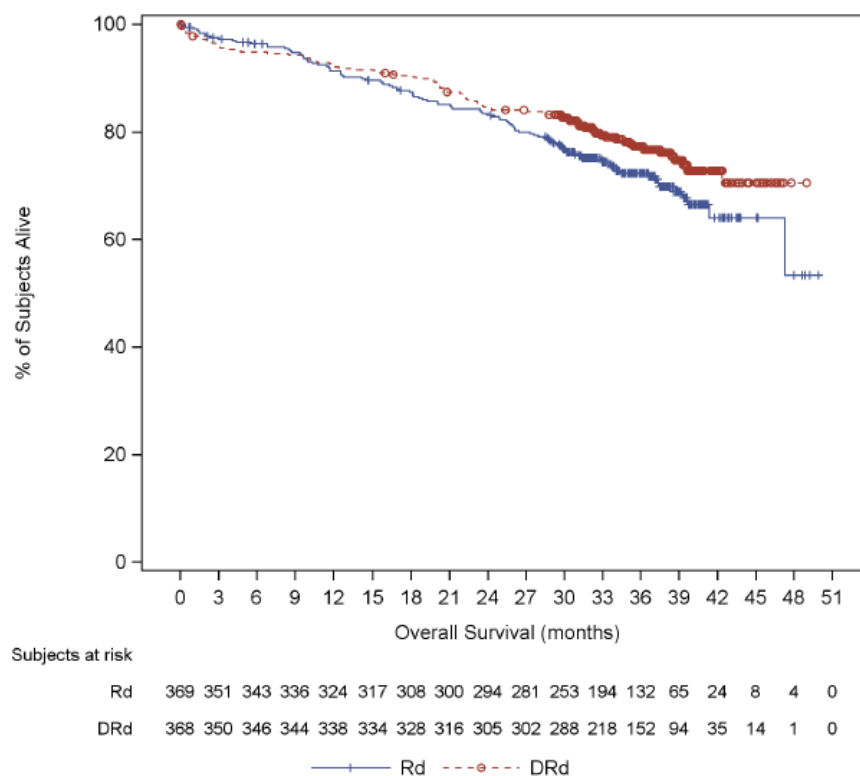


Figure 4 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude MAIA – Population ITT – Analyse exploratoire (10 juin 2019)

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Au total, 9 autres critères de jugements ont été définis, dont 5 jugés cliniquement pertinents. En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha, les résultats, bien que numériquement en faveur du groupe DRd, sont exploratoires et ne permettent pas de conclure de manière robuste.

- Temps jusqu'à progression (TTP, délai entre la randomisation et la progression ou le décès en raison de la progression de la maladie) : 17,9 % événements dans le groupe DRd versus 30,6 % dans le groupe Rd ; HR=0,47 (IC95% : 0,35 – 0,64). La médiane de TTP dans le groupe Rd a été de 35,8 mois et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd.
- Délai médian jusqu'à la réponse défini comme le délai entre la randomisation et :
 - o la 1^{ère} réponse : 1 mois dans chaque groupe
 - o la TBRP : 2,9 mois dans le groupe DRd versus 4,6 mois dans le groupe Rd
 - o la RC : 10,3 mois dans le groupe DRd versus 11,2 dans le groupe Rd
- Délai médian jusqu'au traitement suivant (délai entre la randomisation et la prise d'une ligne ultérieure de traitement pour le myélome multiple) : 36 mois dans le groupe Rd et non atteint dans le groupe DRd, HR=0,42 (IC95% : 0,31 - 0,56)
- Survie sans progression 2 (SSP2, délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause pendant le traitement suivant) : 19 % dans le groupe DRd versus 24 % dans le groupe Rd ; HR = 0,71 (IC95% : 0,52 – 0,98)
- Qualité de vie : résultats décrits dans le paragraphe 08.2 ci-après.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MAIA, à l'aide de 2 questionnaires :

- EORTC QLQ-C30, spécifique du cancer, ayant évalué l'état physique et émotionnel, la douleur et la fatigue ;
- EQ-5D-5L, questionnaire général ayant évalué les domaines suivants : mobilité, capacité à prendre soin de soi, activités quotidiennes, douleur et dépression.

Compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse de la qualité de vie, sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique MAIA

► Population de tolérance

A la date de l'analyse principale (24/09/2018), la population de tolérance était constituée de 729 patients (364 dans le groupe DRd et 365 dans le groupe Rd) ayant reçu au moins une dose de traitement. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 25 mois dans le groupe DRd et de 21 mois dans le groupe Rd, correspondant respectivement à 27 et 22 cycles de traitement.

► Événements indésirables (EI)

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un EI : 100 % dans le groupe DRd et 99,2 % dans le groupe Rd. Les EI les plus fréquents (fréquence > 30 % dans le groupe DRd ou différence ≥ 10 % entre les 2 groupes) ont été respectivement dans le groupe DRd versus le groupe Rd : la neutropénie (57 % versus 42 %), la diarrhée (57 % versus 46 %), la constipation (41 % versus 36 %), la fatigue (40 % versus 29 %), les œdèmes périphériques (39 % versus 29 %), l'anémie (35 % versus 38 %), la nausée (32 % versus 23 %), une douleur dorsale (34 % versus 26 %), un amaigrissement (28 % versus 17 %) et la toux (28 % versus 16 %).

Une proportion d'EI de grades ≥ 3 plus importante a été observée dans le groupe DRd : 90 % versus 83 % dans le groupe Rd. Il s'agissait pour les EI de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence ≥ 10% dans le groupe DRd et différence ≥ 5%) de la neutropénie (50 % dans le groupe DRd versus 35 % dans le groupe Rd), la leucopénie (11 % versus 5 %) et la pneumonie (14 % versus 8 %).

► Événements indésirables graves (EIG)

La fréquence des EIG était similaire entre les 2 groupes de traitement (63 %). L'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe DRd et le groupe Rd était la pneumonie (13 % et 7 % respectivement). Les autres EIG (différence de $\geq 2\%$ dans le groupe DRd *versus* Rd) ont été la bronchite (3,3 % *versus* 1,4 %) et les troubles musculo squelettiques (11 % *versus* 9 %).

► Décès

A la date de l'analyse principale, les EI ayant conduit au décès (EI de grade 5) ont été rapportés chez 25 patients (6,9 %) du groupe DRd et 23 patients (6,3 %) du groupe Rd, survenus majoritairement dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement. Le seul EI ayant entraîné le décès chez plus d'un patient du groupe DRd était la pneumonie (2 patients, 0,5 %). Dans le groupe Rd, les EI ayant entraîné le décès rapportés chez plus d'un patient étaient une pneumonie, un infarctus du myocarde (3 patients, 0,8 %), un arrêt cardiaque, une détérioration générale de l'état de santé et un sepsis (2 patients, 0,5 %).

► Arrêts de traitement

Des EI ont conduit à l'arrêt de tous les traitements chez 7 % des patients du groupe DRd *versus* 16 % dans le groupe Rd. Les causes d'arrêt du daratumumab ont été principalement la fatigue (1 %), l'insuffisance rénale chronique (0,5 %) et la dyspnée (0,5 %).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquents ($> 10\%$) ont été dans le groupe DRd *versus* Rd :

- les réactions liées à la perfusion du daratumumab (41 %) dont la majorité était de grades 1-2, avec notamment une dyspnée (9,3 %), une toux (7,4 %) et des frissons (7,4 %) ;
- les cytopénies (75 % *versus* 64 %, dont 60 % de grades 3-4 *versus* 52 %), avec une plus forte incidence de lymphopénies (18 % *versus* 12 %) et de neutropénies (57 % *versus* 43 %) dans le groupe DRd, et à l'inverse plus d'anémies observées dans le groupe Rd (35 % *versus* 38 %). La fréquence des thrombopénies a été similaire dans les deux groupes (19 %) et a conduit à un arrêt de traitement dans le groupe DRd et chez 2 patients dans le groupe Rd ;
- les hémorragies (29 % *versus* 26 %), dont la majorité était de grades 1-2. Un patient du groupe Rd a arrêté le traitement pour cause d'hémorragie intracrânienne. Deux patients du groupe DRd sont décédés d'un accident vasculaire cérébral hémorragique et d'un hématome sous-dural, et un patient du groupe Rd est décédé d'une hémorragie gastro-intestinale.
- les infections (86 % *versus* 73 %), avec notamment les bronchites (29 % *versus* 20 %), les infections des voies aériennes supérieures (23 % *versus* 14 %), les pneumonies (23 % *versus* 13 %) et les infections des voies urinaires (18 % *versus* 10 %). La fréquence des infections de grades 3-4 a été supérieure dans le groupe DRd (32 % *versus* 23 %) et a concerné principalement les pneumonies (14 % *versus* 8 %) ;
- les infections virales, dont les infections virales des voies respiratoires supérieures (15 % *versus* 13 %) et la grippe (9 % *versus* 6 %).
- la survenue de cancers primitifs secondaires (9 % *versus* 7 %), majoritairement cutanés (6 % *versus* 4 %).

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tableau 3 : PGR de DARZALEX (daratumumab, version 6.4)

Risques importants identifiés	- interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) - réactivation du virus de l'hépatite B
Risques importants potentiels	- immunogénicité
Informations manquantes	- utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement - toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement

En compléments des mesures de routine, des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place pour les risques importants identifiés.

Pour le risque d'interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect), trois documents d'information ont été développés : un guide à destination des médecins prescripteurs, un guide à destination des établissements de transfusion sanguine et une carte d'information patient. Pour le risque de réactivation du virus de l'hépatite B, un courrier a été adressé aux professionnels de santé.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les deux derniers PSUR pour DARZALEX (daratumumab) couvrent la période allant du 16 mai 2018 au 15 novembre 2019.

Pendant la période de mai à novembre 2018, les recrutements dans les études associant le daratumumab aux inhibiteurs de PD-L1 ont été arrêtés en raison d'un nombre de décès plus élevé observé dans une étude clinique chez les patients recevant l'association par rapport à l'atézolizumab en monothérapie pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Au cours du dernier PSUR (période du 16 novembre 2018 au 15 novembre 2019), trois nouveaux effets indésirables associés à l'utilisation de daratumumab ont été identifiés : la réactivation du virus de l'hépatite B, la pancréatite et le sepsis.

Les informations sur la réactivation du virus de l'hépatite B ont été ajoutées dans le RCP et le PGR comme risque identifié important associé au daratumumab. Les professionnels de santé ont été informés via une lettre aux prescripteurs au mois de juillet 2019.²¹

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les réactions à la perfusion, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, l'asthénie, la neuropathie sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée et la fibrillation auriculaire.

[...]

Réactions liées à la perfusion

Au cours des essais cliniques (en monothérapie et en association ; N = 2 066), la fréquence des réactions liées à la perfusion, tous grades confondus, a été de 37 % lors de la première perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la perfusion de la Semaine 2 et cumulativement de 6 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3/4 lors de la perfusion de la Semaine 2 ou des suivantes.

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,5 heure (intervalle : 0 à 72,8 heures). La fréquence des modifications de perfusion dues à des réactions a été de 36 %. La durée médiane des perfusions de 16 mg/kg, lors de la perfusion de la Semaine 1, de la perfusion de la Semaine 2 et des suivantes, a été respectivement de 7, 4 et 3 heures environ.

Les réactions sévères liées à la perfusion incluaient bronchospasmes, dyspnées, œdèmes laryngés, œdèmes pulmonaires, hypoxies et hypertensions. Les autres effets indésirables liés à la perfusion incluaient des congestions nasales, toux, frissons, irritations de la gorge, vomissements et nausées (voir rubrique 4.4).

[...]

Infections

Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées comme suit :

- études menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 27 %, Rd : 23 % ; DPd : 28 %.

²¹ ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur le site : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e881e4429ebb854d8cf1c2bdfb15736b.pdf
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 25/34
Avis définitif

- études menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 23 %, VMP : 15 %, DRd : 32 %, Rd : 23 % ; D-VTd : 22 %, VTd : 20 %.

La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) la plus fréquemment rapportée dans les différentes études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, les interruptions de traitement dues à des infections (1 à 4 %) et les infections ayant conduit au décès étaient peu fréquentes et réparties de façon relativement équilibrée entre les bras contenant DARZALEX et les bras contrôles actifs. Les infections ayant conduit au décès étaient principalement dues à des pneumonies et des 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. »

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez les patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone. La posologie de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication est de 16 mg/kg en perfusion intraveineuse selon un schéma d'administration par cycles de 4 semaines.

Les données à l'appui de cette demande reposent sur une étude clinique de phase III (étude MAIA), randomisée, comparative, en ouvert, réalisée chez 737 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP). L'objectif principal était de démontrer la supériorité de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole DRd) par rapport à l'association lénalidomide/dexaméthasone (protocole Rd).

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le protocole DRd ou le protocole Rd, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients étaient considérés comme non éligibles à une ACSP s'ils étaient âgés de 65 ans ou plus ou s'ils présentaient une comorbidité ayant un impact négatif sur la tolérance de la chimiothérapie à haute dose utilisée dans le cadre d'une ACSP. L'âge médian des patients était de 73 ans. La majorité d'entre eux (83 %) était en bon état général (statut ECOG 0-1). Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis 1 mois en médiane, et 15 % des patients avaient des anomalies génétiques de haut risque (del17p, t(4:14) ou t(14:16)).

A la date du gel de base (24/09/2018), 67 % des patients du groupe DRd étaient toujours sous traitement versus 43 % dans le groupe Rd. Les raisons les plus fréquentes des arrêts de traitement ont été la progression de la maladie (15 % dans le groupe DRd versus 24 %) et les événements indésirables (7 % dans le groupe DRd versus 16 %).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme selon les critères IMWG et revue par un comité indépendant. A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole (24/09/2018) dans la population ITT, après un suivi médian de 28 mois, 39 % de progression ou décès ont été observés dans le groupe Rd versus 26 % dans le groupe DRd. La médiane de SSP dans le groupe Rd a été de 31,9 mois [IC95% : 28,9 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd. La comparaison entre les deux groupes a montré une diminution du risque de progression ou décès de 44 % en faveur du groupe DRd : HR = 0,56 [IC95% : 0,43 – 0,73] ; p < 0,0001 (inférieur au seuil prédéfini de 0,00855, différence statistiquement significative). Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de la SSP. Les résultats ont été confirmés lors d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 9 mois, soit après un suivi médian de 36,4 mois. La médiane de SSP dans le groupe Rd était alors de 33,8 mois et la médiane dans le groupe DRd n'était toujours pas atteinte ; HR = 0,56 [IC95% : 0,44 – 0,71].

En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués dans la population ITT, selon l'ordre hiérarchique suivant :

- RC (réponse complète), incluant les réponses complètes stringentes et réponses complètes,
- TBRP (très bonne réponse partielle),
- MRD (maladie résiduelle minimale) indétectable (seuil de 10^{-5}),
- TRG (taux de réponse globale),
- SG (survie globale).

Les résultats sur les 4 premiers critères de jugement hiérarchisés ont montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe DRd par rapport au groupe Rd (valeur de p inférieure au seuil de significativité prévu de 0,0244).

La Commission souligne l'intérêt de l'évaluation de la MRD dans cet essai, avec une proportion plus importante de patients ayant une MRD indétectable dans le groupe DRd par rapport au groupe Rd (24 % versus 7 %), dans un contexte où des données de survie globale sont attendues (cf. ci-dessous) et où la MRD n'est pas considérée comme un critère de substitution de la survie globale en l'absence de démonstration robuste dans cette indication.

La SG a été évaluée lors de l'analyse principale de la SSP dans la population ITT, après un suivi médian de 28 mois. A cette date les données n'étaient pas matures (médiane de SG non atteinte dans les deux groupes, HR = 0,78 (IC95% : 0,56 – 1,10)). Un total de 17 % des patients étaient décédés dans le groupe DRd versus 21 % dans le groupe Rd. Les données de SG issues d'une analyse exploratoire à la demande de l'EMA après un suivi médian de 36,4 mois étaient toujours immatures, avec 23 % de patients décédés dans le groupe DRd versus 28 % dans le groupe Rd ; HR = 0,77 [IC95% : 0,58 – 1,03].

La qualité de vie des patients dans l'étude MAIA a été analysée à l'aide de 2 questionnaires : un questionnaire spécifique du cancer (EORTC QLQ-C30) et un questionnaire général (EQ-5D-5L). Cependant aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert, d'une part, et du caractère exploratoire cette analyse en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, d'autre part.

► Tolérance

A la date de l'analyse principale, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 25 mois dans le groupe DRd et de 21 mois dans le groupe Rd. La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été respectivement dans le groupe DRd versus le groupe Rd : la neutropénie (57 % versus 42 %), la diarrhée (57 % versus 46 %), la constipation (41 % versus 36 %), la fatigue (40 % versus 29 %), les œdèmes périphériques (39 % versus 29 %), l'anémie (35 % versus 38 %), la nausée (32 % versus 23 %), une douleur dorsale (34 % versus 26 %), un amaigrissement (28 % versus 17 %) et la toux (28 % versus 16 %).

Une proportion d'EI de grades ≥ 3 plus importante a été observée dans le groupe DRd : 90 % versus 83 % dans le groupe Rd. Il s'agissait principalement de la neutropénie (50 % versus 35 %), la leucopénie (11 % versus 5 %) et la pneumonie (14 % versus 8 %).

La fréquence des EIG était similaire entre les 2 groupes de traitement (63 %). L'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe DRd et le groupe Rd était la pneumonie (13 % et 7 % respectivement). Les EI ayant conduit au décès ont été rapportés chez 6,9 % du groupe DRd et 6,3 % du groupe Rd, survenus majoritairement dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement.

Des EI ont conduit à l'arrêt de tous les traitements chez 7 % des patients du groupe DRd versus 16 % dans le groupe Rd.

Parmi les EI d'intérêt particulier, les plus fréquents (> 10 %) ont été dans le groupe DRd versus Rd : les réactions liées à la perfusion du daratumumab (41 %), les cytopénies (75 % versus 64 %, avec une plus forte incidence de lymphopénies (18 % versus 12 %) et de neutropénies (57 % versus 43 %), les hémorragies (29 % versus 26 %), les infections (86 % versus 73 %, avec notamment les

bronchites (29 % versus 20 %), les infections des voies aériennes supérieures (23 % versus 14 %), les pneumonies (23 % versus 13 %) et les infections des voies urinaires (18 % versus 10 %), les infections virales et la survenue de cancers primitifs secondaires (9 % versus 7 %), majoritairement cutanés (6 % versus 4 %).

Discussion

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole Rd par rapport au protocole Rd administré seul (comparateur cliniquement pertinent) en termes de survie sans progression après un suivi médian de 28 mois, avec une réduction du risque de progression de 44 % mais sans démonstration d'un gain en survie globale à ce jour ;
- de la population de l'étude incluant une proportion de patients non négligeable (de l'ordre de 20 %) qui pourraient relever d'une greffe selon les critères d'éligibilité actuels (notamment les patients entre 65 et 70 ans en bon état général et sans comorbidités) ;
- d'un effectif conséquent (plus de 40 %) de patients français inclus, permettant une transposabilité acceptable des résultats de l'étude à la pratique clinique courante en France ;
- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables sévères (grades ≥ 3) dans le groupe DRd (90 % versus 83 %), avec notamment davantage de neutropénies sévères (50 % versus 35 %) et de pneumonies sévères (14 % versus 8 %) ;
- de l'absence de données versus le protocole D-VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe au daratumumab jusqu'à progression, ne permettant pas de le situer par rapport à cette stratégie alternative dans un contexte où ce protocole a démontré une amélioration de la SG ;
- de l'impact non démontré sur la qualité de vie en l'absence de données robustes ;

DARZALEX (daratumumab) en association au protocole Rd apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié, sans impact sur la mortalité à ce stade.

08.5 Programme d'études

Etudes en cours évaluant DARZALEX (daratumumab) :

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Disponibilité des résultats
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients <u>non éligibles</u> à la greffe				
MMY3007 Alcyone	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone <i>versus</i> bortézomib + melphalan + prednisone	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Disponibles
MMY3008 Maia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	AI : 2021 AF : 2024
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC + bortézomib + melphalan + dexaméthasone ou Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone	Daratumumab SC en association en première ligne et en rechute	Disponibles
MMY3019 Cépheus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone en entretien <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas considérée en 1 ^{ère} intention	AI : 2021 AF : 2025
Myélome multiple indolent				

SMM3001 Aquila	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab monothérapie <i>versus</i> surveillance	Myélome multiple indolent à haut risque	AI : 2022 AF : 2025
Essai SMM2001	Phase 2, randomisée	Trois schémas posologiques de daratumumab	Myélome multiple asymptomatique	Disponibles
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, <u>patients éligibles</u> à la greffe				
MMY 3006 Cassiopeia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab +bortézomib + thalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	AI (partie 2) : Q4 2020 AF (partie 2) : Q3 2022
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + melphalan + dexaméthasone ou à bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone)	Daratumumab en SC en association en 1 ^{ère} ligne et en rechute	Disponibles
MMY3014 Perseus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone Tous deux suivis d'un entretien par daratumumab	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	AI : 2022 AF : 2029
MMY3021 Auriga	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide <i>versus</i> lénalidomide en entretien post-greffe	1 ^{ère} ligne de traitement du myélome multiple ayant reçu une greffe	AI : 2021 AF : 2024
Myélome multiple <u>en rechute</u>				
MMY 3003 Pollux	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AF : 2021
MMY 3004 Castor	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AF : 2021
MMY3013 Apollo	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> pomalidomide + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AI : 2021 AF : 2024
MMY3012 Columba	Phase 3, ouverte, comparative, non- infériorité	Daratumumab SC <i>versus</i> daratumumab IV	Daratumumab en SC	Disponibles

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.^{6,7}

Le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2017 intègrent la possibilité d'une ACSP jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général.⁶

Chez les patients inéligibles à l'ACSP (en raison de leur âge, de leurs comorbidités ou de leur état général), les schémas recommandés en première ligne sont :

- le protocole VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe +/- daratumumab (DARZALEX) jusqu'à progression de la maladie (D-VMP)¹² ; l'association à l'anti CD38 ayant démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport au protocole VMP administré seul (avis de la CT du 22/04/2020),¹³
- le protocole Rd, associant lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie,¹⁰ qui a supplanté le protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) en raison de sa supériorité en termes de survie globale (étude FIRST⁹, avis CT 25/01/2017¹⁰).

La Commission avait estimé qu'en l'absence de données comparant le protocole Rd et VMP, le choix de l'utilisation de l'un ou de l'autre pouvait se faire en fonction du profil de tolérance des patients.

A noter que les dernières recommandations américaines du NCCN préconisent par ailleurs l'utilisation du protocole VRd chez les patients inéligibles à l'ACSP.²² Depuis 2019, ce protocole dispose d'une AMM en Europe chez les patients nouvellement diagnostiqués, non éligibles à une greffe. Cependant, dans son avis du 01/04/2020, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (lénalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.¹⁴

Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab), au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd, le protocole D-Rd est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent d'une AMM : D-VMP (association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone) et désormais D-Rd. A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles.

La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères est observé dans le

²² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Multiple Myeloma. Version 2. 2020

bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.

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 grave engageant le pronostic vital.
- ▶ DARZALEX (daratumumab) est un traitement spécifique du myélome multiple, à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. chapitre 05. Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients adultes non éligibles à une autogreffe de cellules souches dans le cadre de son administration en association au lénalidomide et à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie (cf. chapitre 09 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne chez des patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches,
 - de l'impact de DARZALEX (daratumumab) sur la survie sans progression dans le cadre de son administration en association au protocole Rd, sans bénéfice démontré en termes de survie globale à ce jour et donc de la réponse partielle au besoin médical,
 - de l'impact non démontré sur la qualité de vie, critère exploratoire de l'étude,
 - du schéma posologique de DARZALEX (daratumumab) nécessitant une perfusion IV hebdomadaire, toutes les 2 semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression, et de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins du patient,
- DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DARZALEX (daratumumab) est important dans l'indication « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) par rapport au protocole Rd, administrés jusqu'à progression, après un suivi médian de 28 mois, en termes de survie sans progression (HR = 0,56 [IC_{95%} : 0,43 – 0,73], gain médian non quantifiable à ce jour),
- des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-Rd par rapport à Rd (24 % versus 7 %) même s'il n'est pas démontré que la MRD est un critère de substitution de la survie globale à ce jour,

mais au regard :

- de l'absence de gain démontré en survie globale à la date de l'analyse,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- et de la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 avec le protocole D-Rd par rapport au protocole Rd (90 % versus 83 %) ayant concerné principalement les neutropénies (50 % versus 35 %) et les pneumonies (14 % versus 8 %),

la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) est constituée des patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une chimiothérapie à haute dose associée à une autogreffe de cellules souches.

D'après les données du réseau Francim, le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.²

Le pourcentage de patients asymptomatiques et relevant d'une simple surveillance a été estimé entre 15 et 20 %.^{23,24} Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 353 et 4 626. Le pourcentage de patients non éligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement serait compris entre 60 et 68 %, soit 2 612 à 3 146 patients.^{10,12}

Par conséquent, la population cible de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez les patients non éligibles à une autogreffe est au maximum de 3 200 nouveaux patients par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellule souches lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.

²³ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

²⁴ 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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> Flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 218 0 3) Flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 550 218 1 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : - 20/05/2016 dans le myélome multiple en monothérapie en 3^{ème} ligne Date des rectificatifs et teneur : - 28/04/2017 : 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. - 31/08/2018 : en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. - 19/11/2019 : en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (objet du présent avis). - 20/01/2020 : en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date d'octroi : 17/07/2013) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC24

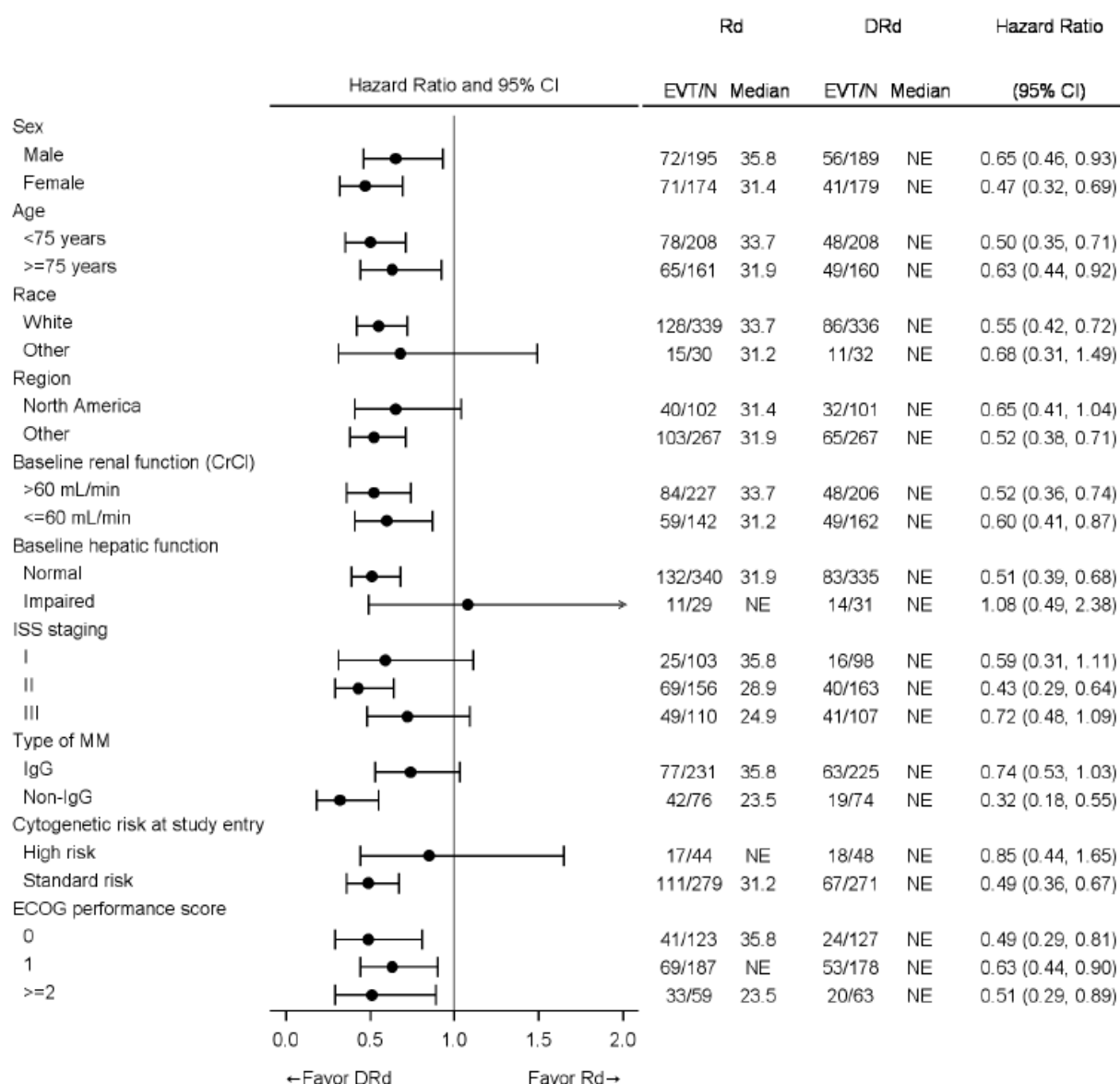


Figure 5 : Forest plot des analyses en sous-groupes de la survie sans progression – Population ITT – Etude MAIA