



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 AVRIL 2020

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone 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 VMP associant le bortézomib, le melphalan et la prednisone.

► 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, pouvant être associée à l'anticorps monoclonal anti-CD38 DARZALEX (daratumumab) :

- soit par bortézomib (VELCADE), melphalan et prednisone (protocole VMP) pour une durée de traitement fixe,
- 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 D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression au protocole VMP administré pour une durée fixe (bortézomib, melphalan et prednisone), démontrée par rapport au protocole VMP désormais en termes de survie globale, le protocole D-VMP est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole VMP en première ligne de traitement 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 désormais d'une AMM : D-VMP et D-Rd (association avec le lénalidomide et la dexaméthasone). 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	Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire.
Indication concernée	« 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
ASMR	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 [IC_{95%} : 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.
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 D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression au protocole VMP administré pour une durée fixe (bortézomib, melphalan et prednisone), démontrée par rapport au protocole VMP désormais en termes de survie globale, le protocole D-VMP est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole VMP en première ligne de traitement 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 désormais d'une AMM : D-VMP et D-Rd (association avec le lénalidomide et la dexaméthasone). 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 au bortézomib, au melphalan et à la prednisone 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 bortézomib, au melphalan et à la prednisone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellule souches lorsque les résultats de l'analyse finale de l'étude seront disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation de l'inscription de DARZALEX (daratumumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « 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 » (extension d'indication obtenue le 31 août 2018).

Pour rappel, dans son avis du 17/04/2019, la Commission de la transparence avait octroyé à DARZALEX (daratumumab) un service médical rendu (SMR) important 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) et avait considéré que DARZALEX (daratumumab) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VMP administré seul, compte tenu de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats sur la survie globale des patients.¹

Par ailleurs, DARZALEX (daratumumab) a récemment obtenu deux extensions d'indication qui sont en cours d'évaluation par la Commission :

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole D-Rd) pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (extension d'indication obtenue le 19/11/2019),
- 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 souche (extension d'indication obtenue le 20/01/2020).

Le daratumumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1κ, 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.

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. »

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence de DARZALEX en date du 17/04/2019
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif

03 POSOLOGIE

« Schéma posologique en association le bortézomib, le melphalan et la prednisone (traitement par cycles de 6 semaines) :

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).

Tableau 1 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone [VMP] (traitement par cycles de 6 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 6	Hebdomadaire (6 doses au total)
Semaines 7 à 54 ^a	Toutes les 3 semaines (16 doses au total)
À partir de la semaine 55, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 7.

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 55.

Le bortézomib est administré deux fois par semaine aux Semaines 1, 2, 4 et 5 pendant le premier cycle de 6 semaines, puis 1 fois par semaine aux Semaines 1, 2, 4 et 5 au cours des 8 cycles de 6 semaines suivants. Pour plus d'informations sur la dose et le schéma posologique de VMP en association avec DARZALEX, voir rubrique 5.1. »

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.²

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.³ Avant l'arrivée des nouveaux traitements, la survie des patients à 5 ans était inférieure à 50 %. **Erreur ! Signet non défini.**^{3,4} Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.⁵

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

² HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

³ 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)

⁴ R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

⁵ 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)⁶ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.^{7,8}

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.⁹

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 : ^{7,8}

- Le protocole Rd associant REVLIMID (légalidomide) 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 FIRST¹⁰, avis de la Commission du 25/01/2017)¹¹.

- 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.¹² 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.¹¹
- le protocole D-VMP avec utilisation de DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression de la maladie, en association au protocole VMP. Le protocole D-VMP a démontré sa supériorité jusqu'à progression de la maladie sur le protocole VMP et la Commission a estimé qu'il s'agissait d'un traitement de 1^{ère} intention chez les patients non éligibles à une ACSP.¹

- Plus récemment, le protocole VRd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (légalidomide) et la dexaméthasone a obtenu une AMM chez les patients non préalablement traités et non éligibles à une greffe. Cependant, dans son avis du 01/04/2020¹³ la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (légalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.

- Enfin le protocole D-Rd associant DARZALEX (daratumumab) au REVLIMID (légalidomide) et à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie a démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd chez les patients non préalablement traités, non éligibles à une autogreffe.¹⁴

⁶ 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).

⁷ 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.

⁸ 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>

⁹ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

¹⁰ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:9

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en date du 25/01/2017.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 02/03/2016.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en association au bortézomib et à la dexaméthasone en date du 01/04/2020.

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de DARZALEX en association au légalidomide et à la dexaméthasone en date du 22/04/2020.

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

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 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les compareurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib (VELCADE), au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) 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 périphériques (ASCP).

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,¹¹
- VMP, associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe.¹²

Pour rappel, DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au melphalan, et à la prednisone (D-VMP) a démontré sa supériorité par rapport au protocole VMP en termes de survie sans progression.¹ En l'absence de données comparatives, la place du protocole VMP +/- associé au daratumumab par rapport au protocole Rd n'est pas connue.

- D-Rd, associant DARZALEX (daratumumab) au REVLIMID (lénalidomide) et à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie. Ce protocole a récemment démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd, chez les patients ayant un myélome multiple non préalablement traités, non éligibles à une autogreffe.¹⁴

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
REVLIMID <i>lénalidomide</i> <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 <i>bortézomib</i> <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable,	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	Oui

Et génériques		non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.			chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma VMP).	
DARZALEX daratumumab Janssen-Cilag	Oui	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.	22/04/2020 (inscription)	Important	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 [IC95% : 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.	Non

*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. 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.¹³

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 FIRST¹⁰, avis CT 25/01/2017¹¹). Par conséquent, le protocole MPT n'est plus considéré comme un CCP.

Enfin, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans non éligibles à une ACSP et présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib. Par conséquent elle n'est pas considérée comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) compte tenu du fait que DARZALEX (daratumumab) est utilisé en association au bortézomib dans cette indication.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib (VELCADE), au melphalan et à la prednisone (D-VMP) 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 D-Rd associant DARZALEX (daratumumab) au protocole Rd,
- le protocole VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	En cours	-
Espagne	Oui	AMM
Italie	En cours	-
Autriche	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Russie	Oui	AMM
Israël	En cours	-
Portugal	En cours	-
Roumanie	En cours	-
Suisse	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 de réévaluation de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib / melphalan / prednisone (protocole D-VMP) repose sur l'actualisation des résultats de l'étude clinique de phase III ALCYONE (MMY 3007) randomisée, comparative, ayant évalué en ouvert l'ajout de daratumumab au protocole VMP pendant 9 cycles de traitement suivi de daratumumab en monothérapie en traitement d'entretien jusqu'à progression de la maladie, versus le protocole VMP administré seul pendant 9 cycles, chez 706 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à une autogreffe de cellules souches. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VMP par rapport au protocole VMP administré seul, en termes de survie sans progression.

Les résultats précédemment évalués par la Commission dans son avis du 17 avril 2019 et rappelés ci-dessous (8.1.2) étaient issus de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après l'observation de 231 événements du critère de jugement principal (survie sans progression) avec un suivi médian de 16,5 mois (analyse du 12 juin 2017). A la date de cette analyse, les données de survie globale étaient encore immatures.

Les résultats à la base de la réévaluation de DARZALEX (daratumumab) présentés dans cet avis sont ceux issus de la troisième analyse intermédiaire de l'étude prévue au protocole (correspondant à la seconde analyse intermédiaire de la survie globale), réalisée après l'observation de 209 décès, avec un suivi médian de 40,1 mois (analyse du 24 juin 2019).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel de la méthodologie de l'étude ALCYONE

Référence	Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02195479
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de daratumumab en ajout au protocole VMP par rapport au protocole VMP administré seul en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, de supériorité, ouverte, en groupes parallèles, comparative versus l'association bortézomib, melphalan et prednisone (VMP). La randomisation a été stratifiée selon : - le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), - la région géographique (Europe versus autres régions), - et l'âge (< 75 ans versus ≥ 75 ans).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 9 février 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale (2 ^{ème} analyse intermédiaire) : 12 juin 2017 Date de l'extraction des données pour la 3 ^{ème} analyse intermédiaire : 24 juin 2019 Etude conduite dans 162 centres dans 25 pays (dont aucun centre en France)

¹⁶ Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378:518-28.

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 $\geq 10\%$ 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 $\geq 1,0$ g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou ○ Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 0,5$ 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, - <u>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), 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 l'investigateur avant la randomisation),</u> - Indice de performance <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0, 1 ou 2.
Principaux critères de non inclusion	- Amylose-AL primitive, gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou myélome multiple indolent, - Maladie de Waldenström ou autre affection comportant une immunoglobuline monoclonale à IgM mais sans infiltration médullaire par des plasmocytes clonaux associée à des lésions lytiques osseuses, - Antécédent ou traitement systémique en cours ou autogreffe de CSH 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), - Neuropathie périphérique ou douleur neuropathique de grade ≥ 2, selon la définition du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4 - Diagnostic de leucémie à plasmocytes ($\geq 20\%$ des cellules sanguines périphériques avec un nombre de plasmocytes circulants $\geq 2 \times 10^9/L$) ou syndrome POEMS (neuropathie périphérique (P), organomégalie (O), endocrinopathie (E), protéine monoclonale (M) et altérations cutanées (S)) - Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 3 ans, - Radiothérapie ou plasmaphérèse pendant respectivement les 14 et 28 jours précédant l'inclusion, - Atteintes méningées par le 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.
Traitements étudiés/schéma de l'étude	Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir : <u>Groupe daratumumab / bortézomib / melphalan / prednisone (D-VMP) :</u> - Daratumumab : une dose de 16 mg/kg par perfusion intraveineuse, 1 fois par semaine pendant le premier cycle (jours 1, 8, 15, 22, 29 et 36), puis une dose de 16 mg/kg toutes les 3 semaines pendant les cycles 2 à 9 (jours 1 et 22), puis un traitement d'entretien par une dose de 16 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à progression documentée, toxicité inacceptable ou fin d'étude. 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 (dexaméthasone à la dose de 20 mg avant chaque perfusion) ; afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu.

	- Bortézomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée pendant 9 cycles de 6 semaines : - o 2 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 du cycle 1 (correspondant aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32), - o 1 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 des cycles 2 à 9 (correspondants aux jours 1, 8, 22 et 29). - Melphalan (9 mg/m²) et prednisone (60 mg/m²), par voie orale : une fois par jour les 4 premiers jours de chaque cycle VMP (jours 1, 2, 3 et 4 des cycles 1 à 9). Chez les patients du groupe daratumumab, la dose de prednisone du jour 1 de chacun de ces cycles était remplacée par 20 mg de dexaméthasone en tant que prémédication en prévention des réactions liées à la perfusion. Les patients étaient traités par l'association D-VMP pour un maximum de 9 cycles de 6 semaines, soit 54 semaines, puis le traitement était poursuivi par daratumumab seul jusqu'à progression documentée, toxicité inacceptable ou fin d'étude (traitement d'entretien). Groupe bortézomib / melphalan / prednisone (VMP) : - Bortézomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée pendant 9 cycles de 6 semaines : - o 2 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 du cycle 1 (correspondant aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32), - o 1 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 des cycles 2 à 9 (correspondant aux jours 1, 8, 22 et 29). - Melphalan (9 mg/m²) et prednisone (60 mg/m²), par voie orale : une fois par jour les 4 premiers jours de chaque cycle VMP (jours 1, 2, 3 et 4 des cycles 1 à 9). Les patients étaient traités par l'association VMP pour un maximum de 9 cycles de 6 semaines, soit 54 semaines. Pour l'ensemble des traitements, 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. <u>Traitements concomitants :</u> Pendant toute la durée de l'étude, les traitements concomitants du myélome multiple étaient autorisés (prévention des thromboses veineuses profondes, traitement par biphosphonates, prévention des infections...). Les patients étaient autorisés à recevoir des soins de support incluant notamment des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, EPO) et/ou transfusions, traitements prophylactiques de la constipation et vomissements, traitements anti-diarrhéiques, ainsi que les traitements habituels de leurs comorbidités, à l'exception de tout autre antinéoplasique.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité indépendant , et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression selon les critères de l'IMWG, ou du décès quelle qu'en soit la cause.
Principaux critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés :</u> 1. Taux de réponse globale, incluant les réponses complètes, réponses complètes stringentes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles selon les critères de l'IMWG, 2. Taux de très bonne réponse partielle, incluant les réponses complètes stringentes, réponses complètes et très bonnes réponses partielles selon les critères de l'IMWG, 3. Taux de réponse complète, incluant les réponses complètes stringentes et réponses complètes selon les critères de l'IMWG, 4. Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative au seuil de 10⁻⁵ (mesuré par séquençage de nouvelle génération), chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente, mesurée sur un prélèvement médullaire (le pourcentage de maladie résiduelle devant être calculé en population ITT). 5. 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 exploratoires :</u> - Evolution de l'immunoglobuline monoclonale, - Délai jusqu'à progression (délai entre la date de randomisation et la date survenue d'un événement marqueur de progression ou du décès en raison de la progression de la maladie), - Médiane de survie sans progression après le traitement suivant (SSP2), définie par le délai entre la date de randomisation et la progression pendant le traitement suivant ou le décès quelle qu'en soit la cause [avant le début du second traitement]), - Durée de la réponse, - Délai jusqu'au traitement suivant, - Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D-5L) <u>A noter que les données d'efficacité et de tolérance ont fait l'objet d'une revue par un comité indépendant.</u>
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 360 événements définis pour l'analyse de la SSP (progression ou décès) pour permettre de détecter un HR de 0,724 avec une puissance de 85 % et un risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05. Ce HR correspondait à une augmentation de 27,6 % de la médiane de SSP (soit de 21 mois dans le groupe VMP et 29 mois dans le groupe D-VMP). Le calcul de la taille de l'échantillon a également pris en compte une période d'inclusion de 20 mois, une période de suivi de 21 mois et un taux annuel de sorties d'étude de 5 %. Un total de 350 patients par groupe a été jugé nécessaire sur la base de ces hypothèses. Le suivi de la survie devait être poursuivi jusqu'à la survenue de 330 décès ou jusqu'à ce que le dernier patient randomisé ait été suivi 5 ans, selon l'événement survenant le premier. Il était ainsi prévu que l'étude puisse détecter une réduction de 27 % du risque de décès en faveur du groupe D-VMP avec une puissance d'environ 80 % (risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u> Analyse du critère de jugement principal (SSP) : Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole : - la première, à des fins d'évaluation de la tolérance, après que les 100 premiers patients aient été traités pendant au moins 2 cycles ou aient arrêté le traitement, - la seconde après l'observation d'environ 216 événements (progression ou décès, soit 60 % des événements attendus) du critère de jugement principal. L'analyse finale était prévue après observation de 360 événements (progression ou décès) du critère de jugement principal (SSP). Une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal entre les deux groupes ayant été démontrée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire, cette analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale de la SSP. La SSP, évaluée par un comité indépendant, a été analysée par un test du log-rank stratifié sur la population en intention de traiter. Les hazard ratios (et leurs intervalles de confiance à 95 %) ont été estimés par un modèle de régression stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution des SSP dans chaque groupe de traitement. Afin de maintenir un risque alpha global de 0,05, la méthode de O'Brien-Flemming a été utilisée pour tenir compte des analyses intermédiaires prévues au protocole. Un seuil de risque alpha de 0,0076 (bilatéral) a été initialement considéré pour la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSP puis a été recalculé à 0,0103 pour tenir compte du fait que cette analyse ait été effectuée après 231 événements (et non 216). Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés : En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, la séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires était la suivante : 1. Taux de réponse globale, 2. Taux de très bonne réponse partielle, 3. Taux de réponse complète, 4. Taux de maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-5} chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente,

Pour ces 4 critères, la seconde analyse intermédiaire étant statistiquement significative, elle a été retenue comme l'analyse principale. Les taux de réponse ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses intermédiaires, un seuil de risque alpha de 0,0244 (bilatéral) a été considéré, selon la méthode de O'Brien-Flemming.

5. Survie globale (SG)

Deux analyses intermédiaires de la SG étaient prévues au protocole :

- la première lors de l'analyse intermédiaire de la SSP (216 événements),
- la seconde lors de l'analyse finale de la SSP (360 événements de progression ou décès). Cette analyse devait être réalisée après la survenue de 200 décès (soit 60 % du nombre de décès attendus) (**objet du présent avis**).

L'analyse finale de la SG est prévue après la survenue de 330 décès ou 5 ans après que le dernier patient ait été randomisé dans l'étude, et est attendue fin 2021.

La SG a été analysée par un test du log-rank non stratifié. Le HR et son intervalle de confiance à 95 % ont été estimés par un modèle de régression de Cox non stratifié avec le traitement comme seule variable explicative. Une méthode linéaire de contrôle du risque alpha a été utilisée et le seuil retenu pour la seconde analyse intermédiaire de la SG – correspondant à la 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude – a été de 0,0317.

1 ^{ère} analyse intermédiaire	2 ^{nde} analyse intermédiaire Ou analyse principale de la SSP	3 ^{ème} analyse intermédiaire Ou 2 ^{nde} analyse intermédiaire de la SG	Analyse finale
Revue de données de tolérance	Critère principal : SSP $p < 0,0103$ (231 événements)	Critères non testés Les p-values sont présentées à titre informatif	Critères non testés Les p-values seront présentées à titre informatif
	Critères secondaires (séquence hiérarchique) 1) Réponse globale : $p < 0,0244$ 2) TBRP : $p < 0,0244$ 3) RC : $p < 0,0244$ 4) MRD : $p < 0,0244$		
	5) SG : $p \geq 0,0001$		
		SG : $p < 0,0317$ (209 événements)	

SSP, Survie Sans Progression ; TBRP, Très Bonne Réponse Partielle ; RC, Réponse Complète ; MRD, Minimal Residual Disease ; SG, Survie Globale

Analyses exploratoires :

Les autres critères de jugement secondaires (cf. plus haut) ont été analysés de manière exploratoire.

Différentes analyses de sensibilité exploratoires étaient prévues selon le protocole ainsi que des analyses en sous-groupes exploratoires selon : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la fonction rénale, la fonction hépatique, la région géographique, le stade ISS, le type d'immunoglobuline monoclonale, le risque cytogénétique et l'indice de performance ECOG.

Population d'analyse

Le critère principal de jugement ainsi que tous les critères secondaires ont été analysés dans la **population en intention de traiter (ITT)**, définie par l'ensemble des patients randomisés.

Les critères relatifs à la réponse ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité exploratoire en population des patients chez lesquels la réponse était évaluable, à savoir les patients ayant un diagnostic confirmé de myélome multiple et une maladie mesurable à l'inclusion, ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements de l'étude et disposant d'au moins une évaluation de réponse après inclusion.

Amendements au protocole : au total, 6 amendements.

Aucun amendement majeur n'a été effectué au protocole.

8.1.2 Rappel des résultats issus de la seconde analyse intermédiaire de l'étude ALCYONE déjà analysés (avis de la Commission du 17 avril 2019)

Les résultats de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole, après un suivi médian de 16,5 mois et observation de 231 événements (progression ou décès), soit 64 % des événements attendus du critère de jugement principal sont rappelés ci-dessous (analyse du 12/06/2017).

Un total de 706 patients a été randomisé dans l'étude (dont 350 dans le groupe D-VMP et 356 dans le groupe VMP). Les caractéristiques cliniques ou démographiques des patients ont été globalement similaires entre les 2 groupes. L'âge médian des patients était de 71 ans, 10 % des patients du groupe D-VMP et 7 % du groupe VMP étaient âgés de moins de 65 ans. La majorité (75 %) avait un statut de performance ECOG de niveau 0-1.

Le myélome était dans la grande majorité des cas à IgG (64 %) ou à IgA (22 %). La majorité des patients présentait un score pronostique ISS de niveau II (42 %) ou III (38 %). Le temps médian entre le diagnostic et la randomisation a été de moins d'un mois (0,8 mois). Parmi les 616 patients avec des données cytogénétiques disponibles à l'inclusion, près de 16 % avaient au moins une anomalie à haut risque.

La supériorité de DARZALEX (daratumumab) en ajout au protocole VMP a été démontrée sur la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal évalué par un comité indépendant), après un suivi médian de 16,5 mois. La médiane de SSP a été de 18 mois dans le groupe VMP (IC95% : [16,5 ; 19,9]) et non atteinte dans le groupe D-VMP, correspondant à une réduction du risque de progression ou décès de 50 % (HR = 0,50 ; IC95 % : 0,38 - 0,65 ; $p < 0,0001$; inférieur au seuil de risque alpha bilatéral de 0,0103 prévu au protocole).

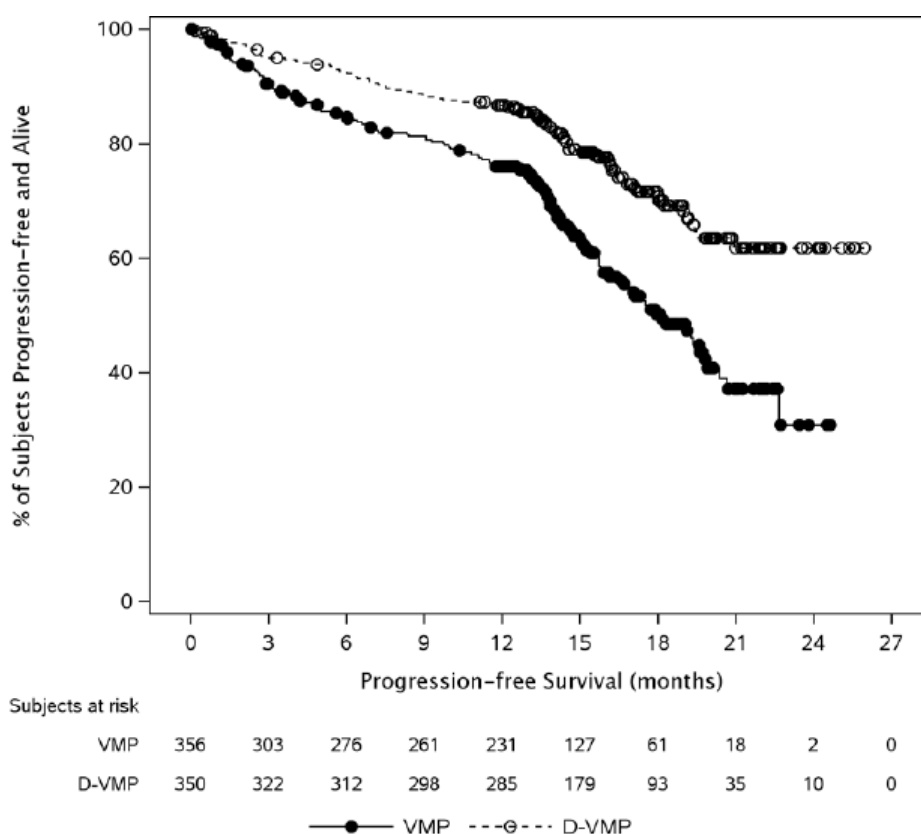


Figure 1 : Survie sans progression analysée par la méthode de Kaplan Meier (population en ITT) – étude ALCYONE – Analyse principale (2^{ème} analyse intermédiaire)

A noter qu'au moment de la réalisation de l'étude, la limite d'âge de 65 ans était communément utilisée pour déterminer l'éligibilité ou non à la greffe. Aujourd'hui les comorbidités et l'état général sont davantage pris en compte par rapport à l'âge et un patient entre 65 et 70 ans en bon état général peut être éligible à la greffe. Aussi, l'EMA a sollicité une analyse en sous-groupe chez les

patients âgés de 70 ans et plus, de 65 à 69 ans avec un score de performance ECOG 2 et chez les patients âgés de moins de 65 ans avec des comorbidités significatives ou un statut de performance ECOG 2, plus représentatifs des patients inéligibles à la greffe selon les recommandations actuelles. Cette analyse exploratoire suggère un résultat cohérent avec celui de l'analyse principale.¹⁷

S'agissant des résultats sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dans l'ordre prédéfini dans le protocole :

- La proportion de patients ayant obtenu une réponse globale (complète ou partielle) a été supérieure dans le groupe D-VMP (91 %) comparativement au groupe contrôle (74 %), OR = 3,55 (IC95% : 2,30 - 5,49) ; $p < 0,0001$ inférieur au seuil de risque alpha de 0,0244 prévu au protocole.
- Une différence statistiquement significative en faveur du daratumumab a également été démontrée sur le taux de patients avec une maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-5} : OR = 4,36 (IC95% : 2,64 - 7,21), $p < 0,0001$ (dans un contexte où la maladie résiduelle minimale négative n'est à ce jour pas validée comme un critère de substitution pour la survie globale).
- L'analyse de supériorité de la survie globale prévue selon la procédure hiérarchique n'a pas été significative, et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes à la date d'analyse du 12 juin 2017 (HR = 0,92, IC95% [0,61 ; 1,37], $p = 0,6691$, supérieur au seuil de risque alpha de 0,0001 prédéfini, différence non statistiquement significative). L'analyse finale de la survie globale est attendue pour décembre 2021 (mesure post-autorisation).

Les résultats en termes de qualité de vie n'ont pu être pris en compte en raison du caractère ouvert de l'étude et exploratoire de cette analyse, sans méthode de contrôle d'inflation sur le risque alpha.

8.1.3 Nouvelles données : Résultats issus de la 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude ALCYONE (2^{ème} analyse de la survie globale)

► Effectifs

A la date de la 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude (24 juin 2019), tous les patients du groupe VMP avaient terminé (67 %) ou interrompu (33 %) le traitement et 42 % des patients étaient toujours traités par daratumumab en monothérapie en entretien dans le groupe D-VMP.

Les causes principales des arrêts de traitement (58 % dans le groupe D-VMP versus 33 % dans le groupe VMP) ont été la progression de la maladie (37 % dans le groupe D-VMP versus 13 %), les événements indésirables (7 % dans le groupe D-VMP versus 10 %) et le décès (6 % dans le groupe D-VMP versus 2 %). Les sorties d'étude ont concerné 28 % des patients dans le groupe D-VMP versus 43 % dans le groupe VMP. La raison principale était le décès : 24 % versus 35 %.

► Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant – Analyse finale – Population ITT

L'analyse finale de la SSP était prévue après l'observation de 360 événements (progression ou décès). Cependant, une différence statistiquement significative en faveur du groupe D-VMP par rapport au groupe VMP a été démontrée lors de la seconde analyse intermédiaire, après l'observation de 231 événements, correspondant à un suivi médian de 16 mois. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale de la SSP.

Par conséquent, les résultats de l'analyse finale de la SSP sont présentés à titre informatif, avec un suivi médian de 40 mois, et confirment ceux de l'analyse principale. La médiane de SSP a été de 36 mois dans le groupe D-VMP versus 19 mois dans le groupe VMP, soit un gain absolu de 17 mois en faveur du groupe D-VMP (HR = 0,42 [IC95% : 0,34 – 0,51] ; $p < 0,0001$), cf. figure 2.

¹⁷ EPAR DARZALEX. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

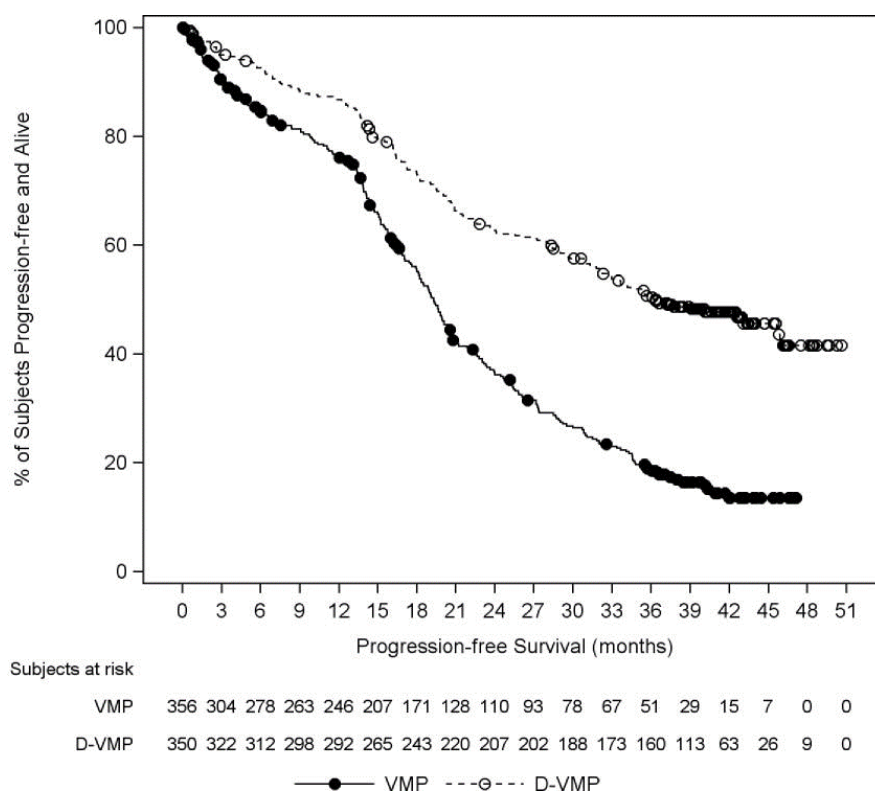


Figure 2 : Estimation de Kaplan Meier de la survie sans progression dans l'étude ALCYONE – Population ITT – Troisième analyse intermédiaire (24 juin 2019)

► Résultat sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – Population ITT

A la date de la troisième analyse intermédiaire de l'étude prévue au protocole (seconde analyse intermédiaire de la survie globale), après observation de 209 décès, le suivi médian a été de 40 mois. Sur la base de ce nombre d'événements, le seuil de significativité du risque alpha a été recalculé pour cette analyse par un test du logrank non stratifié et estimé à 0,0317.

Le nombre de patients décédés dans le groupe D-VMP a été de 24 % versus 36 % dans le groupe VMP. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes. Une réduction de 40 % du nombre de décès dans le groupe D-VMP par rapport au groupe contrôle VMP a été observée : HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80], p=0,0003, inférieur au seuil prédéfini de 0,0317, différence statistiquement significative (figure 3).

A titre informatif, les taux de SG dans le groupe D-VMP versus le groupe VMP (cf. figure 3) ont été estimés à :

- 93 % versus 91 % à 12 mois,
- 85 % versus 81 % à 24 mois,
- 78 % versus 68 % à 36 mois.

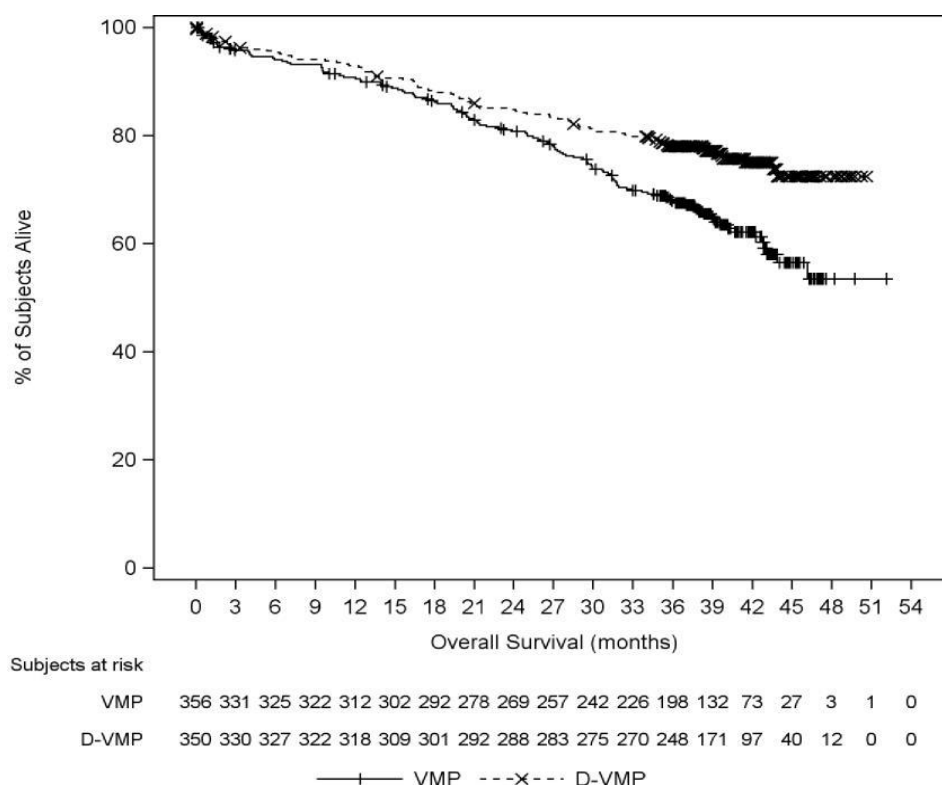


Figure 3 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude ALCYONE – Population ITT – Troisième analyse intermédiaire (seconde analyse de la survie globale, 24 juin 2019)

► Résultat sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par un comité indépendant – Population ITT

Comme pour le critère principal, la seconde analyse intermédiaire de l'étude a été considérée comme l'analyse principale des 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants :

1. Taux de réponse globale (TRG), incluant les réponses complètes stringentes (RCs), les réponses complètes (RC), les très bonnes réponses partielles (TBRP) et les réponses partielles (RP),
2. Taux de très bonne réponse partielle (TBRP) : TBRP + RC + RCs
3. Taux de réponse complète : RC + RCs,
4. Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative au seuil de 10^{-5} chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente.

Les résultats de la 3^{ème} analyse intermédiaire, présentés ci-après à titre informatif, confirment ceux de l'analyse principale :

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)	OR [IC95%]	p
	% [IC95%]	% [IC95%]		
TRG	90,9 % [87,3 % - 93,7 %]	73,9 % [69,0 % - 78,4 %]	3,55 [2,30 – 5,49]	<0,0001
TBRP + RC + RCs	72,9 % [67,9 % - 77,4 %]	49,7 % [44,4 % - 55,0 %]	2,71 [1,98 - 3,71]	<0,0001
RC + RCs	45,7 % [40,4 % - 51,1 %]	25,3 % [20,8 % - 30,1 %]	2,50 [1,82 - 3,45]	<0,0001
MRD	28,3 % [23,6 % - 33,3 %]	7,0 % [4,6 % - 10,2 %]	5,23 [3,27 – 8,36]	<0,0001

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ALCYONE, 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 Rappel des données de tolérance de l'étude ALCYONE déjà analysées (cf. avis de la Commission du 17 avril 2019)

Au total, au 12/06/2017 (date de gel de base), 700 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n=346 patients du groupe D-VMP et n=354 du groupe contrôle VMP). La durée médiane d'exposition au traitement au cours de cette étude a été plus longue chez les patients du groupe D-VMP (15 mois versus 12 mois) et les patients du groupe D-VMP ont reçu davantage de cycles de traitement (12 versus 9 en médiane), conformément au protocole qui prévoyait que les patients du groupe D-VMP reçoivent daratumumab en monothérapie d'entretien toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. A noter que dans le bras D-VMP, 76 % des patients ont reçu au moins un cycle de DARZALEX (daratumumab) en monothérapie d'entretien.

La quasi-totalité des patients (> 95 %) ayant reçu au moins une dose de traitement a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Le profil de tolérance du protocole D-VMP a été marqué comparativement au protocole VMP seul par une incidence plus élevée d'infections des voies respiratoires hautes (26 % versus 14 %), de pneumonies (15 % versus 5 %), de bronchites (15 % versus 8 %), de toux (15 % versus 8 %), de dyspnée (12 % versus 5 %) ainsi que d'hypertension artérielle (10 % versus 3 %).

De plus, l'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe D-VMP (42 %) par rapport au groupe VMP (33 %), avec notamment davantage de pneumonies dans le groupe D-VMP de grades 3-4 (11 % versus 4 %) ou graves (10 % versus 3 %), ayant mené au décès chez 2 patients ayant reçu D-VMP.

En revanche, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI de grades 3-4 a été comparable entre les 2 groupes (78 % pour le groupe D-VMP et 77 % pour le groupe VMP) et les EI de grades 3-4 les plus fréquents (> 10 %) ont été des troubles hématologiques incluant neutropénies (40 % versus 39 %), thrombopénies (34 % versus 38 %) et anémies (16 % versus 20 %).

Au total, 93 décès ont été rapportés dont 45 (13 %) dans le groupe D-VMP et 48 (14 %) dans le groupe VMP. La proportion de décès liés à la survenue d'un EI a été comparable entre les 2 groupes (5,5 % dans le groupe D-VMP versus 5,4 % dans le groupe VMP). Les événements indésirables mis en cause chez plus d'un patient dans ces décès ont été la pneumonie pour le groupe D-VMP (0,6 %, [2/346]) et l'arrêt cardiaque pour le groupe VMP (0,6 %, [2/354]).

La fréquence des arrêts du protocole de chimiothérapie suite à la survenue d'un EI a été moins élevée dans le groupe D-VMP (5 % versus 9 %) et la proportion d'EI ayant spécifiquement entraîné l'arrêt du daratumumab a été de 7 %.

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Les réactions liées à la perfusion de daratumumab (tout grade) sont survenues chez 28 % des patients traités, malgré la prémédication. La majorité de ces réactions a été considérée de sévérité faible à modérée (95 % de grade 1-2) et sont survenues lors de la première administration (92 %). Les réactions les plus fréquentes ont été des dyspnées (7 %), des frissons (6 %) et de l'hypertension artérielle (5 %).
- Les infections ont été plus fréquemment observées chez les patients traités par D-VMP (67 % versus 48 % dans le groupe VMP) et ont inclus majoritairement des infections des voies respiratoires hautes (26 % versus 14 %), des pneumonies (15 % versus 5 %) et des bronchites (15 % versus 8 %). A noter que des pneumonies de grade 3-4 et graves ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe D-VMP (11 % versus 4 % et 10 % versus 3 %).
- Les hémorragies (tout grade) sont survenues chez davantage de patients traités par D-VMP (15 % versus 11 %) alors que la fréquence des thrombopénies a été élevée dans les 2 groupes (49 % versus 54 %). La majorité des saignements a été considérée de sévérité faible à modérée.
- L'incidence des seconds cancers primitifs a été comparable entre les 2 groupes (2,3 % dans le groupe D-VMP et 2,5 % dans le groupe VMP).
- Des syndromes de lyse tumorale ont été rapportés chez 2 patients dans chacun des groupes et ont été d'issue fatale chez un patient de chaque groupe.

8.3.2 Nouvelles données de tolérance issues de la 3^{ème} analyse intermédiaire de l'étude ALCYONE

► Population de tolérance

A la date de la troisième analyse intermédiaire (24 juin 2019), après un suivi médian de 40 mois, tous les patients du groupe VMP avaient terminé (67 %) ou interrompu (33 %) le traitement et 42 % des patients étaient toujours traités par daratumumab en monothérapie dans le groupe D-VMP.

La durée médiane de traitement a été plus longue dans le groupe D-VMP : 33 mois versus 12 mois, conformément au schéma de l'étude qui prévoyait un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie dans le groupe D-VMP.

► Evénements indésirables (EI)

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un EI (97 % dans chaque groupe). Les EI les plus fréquents (fréquence ≥ 20 % dans le groupe D-VMP ou différence ≥ 10 % entre les 2 groupes) ont été respectivement dans le groupe D-VMP versus le groupe VMP : la neutropénie (50 % versus 53 %), la thrombocytopénie (50 % versus 54 %), l'anémie (31 % versus 37 %), l'infection des voies respiratoires hautes (31 % versus 14 %, dont 14 % versus 7 % d'origine virale), la bronchite (21 % versus 8 %), la pneumonie (18 % versus 5 %), la fièvre (26 % versus 21 %), la diarrhée (28 % versus 25 %), la nausée (22 % dans chaque groupe), la neuropathie sensitive périphérique (29 % versus 35 %), la toux (20 % versus 8 %) et l'hypertension artérielle (13 % versus 3 %).

La proportion d'EI de grades ≥ 3 a été similaire entre les deux groupes : 80 % dans le groupe D-VMP et 77 % dans le groupe VMP. Il s'agissait pour les EI de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence ≥ 5 % dans le groupe D-VMP) de neutropénie (40 % dans le groupe D-VMP versus 39 % dans le bras contrôle), thrombocytopénie (35 % versus 38 %), anémie (17 % versus 20 %), leucopénie (8 % dans chaque groupe), lymphopénie (8 % versus 6 %), pneumonie (13 % versus 4 %) et hypertension artérielle (6 % versus 2 %).

► Evénements indésirables graves (EIG)

La fréquence des EIG a été plus importante dans le groupe D-VMP (48 %) que dans le groupe VMP (33 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VMP versus le groupe VMP (différence de ≥ 2 %) ont été : la pneumonie (12 % versus 3 %), les infections des voies respiratoires basses (2,9 % versus 0,8 %) et la bronchite (2,6 % versus 0,6 %).

► Décès

A la date de la 3^{ème} analyse intermédiaire, 83 patients (24 %) du groupe D-VMP et 126 patients (36 %) du groupe VMP étaient décédés, soit 116 décès supplémentaires par rapport à l'analyse

précédente. Parmi ces patients, 8 % du groupe D-VMP et 6 % du groupe VMP sont décédés en raison d'un EI. Les EI ayant entraîné le décès chez plus d'un patient dans le groupe D-VMP étaient l'insuffisance cardiaque et la pneumonie (2 patients, 0,6 % pour chaque EI). Dans le groupe VMP, le seul EI ayant entraîné le décès chez plus d'un patient était l'arrêt cardiaque (2 patients, 0,6 %).

► Arrêts de traitement

Des EI ont conduit à l'arrêt de tous les traitements chez 7 % des patients du groupe D-VMP versus 9 % dans le groupe VMP. Les causes d'arrêt du traitement les plus fréquentes dans le groupe D-VMP ont été principalement la pneumonie (3 patients, 0,9 %) et les infections des voies respiratoires hautes (2 patients, 0,6 %).

8.3.3 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.

8.3.4 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 2019.¹⁸

8.3.5 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 %.

- 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 de réévaluation de l'inscription de DARZALEX (daratumumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Pour rappel, dans son avis du 17/04/2019, la Commission avait octroyé à DARZALEX (daratumumab) dans cette indication, en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (protocole D-VMP), un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VMP, compte tenu de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats sur la survie globale des patients.

La demande de réévaluation de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib / melphalan / prednisone (protocole D-VMP) repose sur l'actualisation des résultats de l'étude clinique de phase III ALCYONE (MMY 3007) randomisée, comparative, en ouvert, déjà évaluée par la Commission. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'ajout de daratumumab au protocole VMP pendant 9 cycles de traitement suivi d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, versus le protocole VMP administré seul pendant 9 cycles, chez 706 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Les résultats précédemment évalués par la Commission dans son avis du 17 avril 2019 étaient issus de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole (analyse du 12 juin 2017), avec un suivi médian de 16,5 mois. Cette analyse avait été considérée comme l'analyse principale de la survie sans progression (critère de jugement principal évalué par un comité indépendant), après observation de 231 événements (progression ou décès) en raison de la supériorité démontrée de DARZALEX (daratumumab) en ajout au protocole VMP par rapport au protocole VMP administré seul chez 706 patients randomisés, nouvellement diagnostiqués, d'âge médian 71 ans et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. La médiane de SSP était de 18 mois dans le groupe VMP (IC95% : [16,5 ; 19,9]) et non atteinte dans le groupe D-VMP, correspondant à une réduction du risque de progression de 50 % (HR = 0,50 ; IC95 % : 0,38 - 0,65 ; $p < 0,0001$; inférieur au seuil de risque alpha bilatéral de 0,0103 prévu au protocole).

A la date de cette analyse, les données de survie globale des patients n'étaient pas matures.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats à la base de la réévaluation de DARZALEX (daratumumab) sont issus de la troisième analyse intermédiaire de l'étude ALCYONE (seconde analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole), réalisée après l'observation de 209 décès, avec un suivi médian de 40 mois (analyse du 24 juin 2019). A cette date, tous les patients du groupe VMP avaient terminé (67 %) ou interrompu (33 %) le traitement et 42 % des patients étaient toujours traités par daratumumab en monothérapie en entretien dans le groupe D-VMP.

Le nombre de patients décédés dans le groupe D-VMP a été de 24 % versus 36 % dans le groupe VMP. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes. Une réduction de 40 % du nombre de décès dans le groupe D-VMP par rapport au groupe VMP a été observée : HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80], $p=0,0003$, inférieur au seuil prédéfini de 0,0317, différence statistiquement significative. Les résultats de l'analyse finale de la survie globale sont attendus fin 2021.

Les résultats de l'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal), présentés à titre informatif, confirment ceux de l'analyse principale. La médiane de SSP a été de 36 mois dans le groupe D-VMP versus 19 mois dans le groupe VMP, soit un gain absolu de 17 mois en faveur du groupe D-VMP (HR = 0,42 [IC95% : 0,34 – 0,51] ; $p < 0,0001$).

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 D-VMP par rapport au groupe VMP (28 % versus 7 %), dans un contexte où des données de survie globale sont disponibles 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.

Les résultats de l'étude ALCYONE en termes de qualité de vie n'ont pu être pris en compte, compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de cette analyse, sans méthode de contrôle d'inflation sur le risque alpha.

► Tolérance

Après un suivi médian de 40 mois, la durée médiane de traitement a été de 33 mois dans le groupe D-VMP et de 12 mois dans le groupe VMP.

Parmi les 700 patients ayant reçu au moins une dose de traitement et constituant la population de tolérance, la quasi-totalité des patients a rapporté au moins un EI (97 % dans chaque groupe).

Le profil de tolérance du protocole D-VMP a été marqué comparativement au protocole VMP seul par une incidence plus élevée d'infections des voies respiratoires hautes (31 % versus 14 %), de bronchites (21 % versus 8 %), de pneumonies (18 % versus 5 %), de fièvre (26 % versus 21 %), de toux (20 % versus 8 %) et d'hypertension (13 % versus 3 %).

De plus, l'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe D-VMP (48 %) par rapport au groupe VMP (33 %), avec notamment davantage de pneumonies dans le groupe D-VMP de grades 3-4 (13 % versus 4 %) ou graves (12 % versus 3 %), ayant mené au décès chez 2 patients dans le groupe D-VMP, et d'infections des voies respiratoires basses graves (2,9 % versus 0,8 %).

En revanche, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI de grades 3-4 a été comparable entre les 2 groupes (80 % dans le groupe D-VMP et 77 % dans le groupe VMP) et les EI de grades 3-4 les plus fréquents (> 10 %) ont été des troubles hématologiques, incluant neutropénies (40 % versus 39 %), thrombopénies (35 % versus 38 %) et anémies (17 % versus 20 %).

Au total, 209 décès ont été rapportés, dont 83 patients (24 %) du groupe D-VMP et 126 patients (36 %) du groupe VMP, soit 116 décès supplémentaires par rapport à l'analyse principale de la SSP. La proportion de décès liés à la survenue d'un EI a été plus élevée dans le groupe D-VMP : 8 % versus 6 % dans le groupe VMP. Les EI mis en cause chez plus d'un patient dans ces décès ont été la pneumonie et l'insuffisance cardiaque pour le groupe D-VMP (2 patients, 0,6 % pour chaque EI) et l'arrêt cardiaque pour le groupe VMP (2 patients, 0,6 %).

La fréquence des arrêts du protocole de chimiothérapie suite à la survenue d'un EI a été moins élevée dans le groupe D-VMP (7 % versus 9 %) et la proportion d'EI ayant spécifiquement entraîné arrêt du daratumumab a été de 8 %. Les causes d'arrêt du traitement les plus fréquentes dans le groupe D-VMP ont été principalement la pneumonie (3 patients, 0,9 %) et les infections des voies respiratoires hautes (2 patients, 0,6 %).

Ces résultats confirment les résultats de tolérance issus de la seconde analyse intermédiaire déjà analysés par la Commission dans son avis du 17 avril 2019 et précisent le profil de tolérance du daratumumab sur un suivi plus long.

► Discussion

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VMP par rapport au protocole VMP administré seul, chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches, après un suivi médian de 40 mois, en termes :
 - de survie globale, avec une réduction du risque de décès de 40 % (HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80], médianes non atteintes dans aucun des groupes),
 - et de survie sans progression (gain absolu de 17 mois, HR = 0,42 [IC95% : 0,34 – 0,51]) ;
- de la population de l'étude incluant une proportion de patients non négligeable (de l'ordre de 20 %) qui pourrait 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) ;
- du schéma d'étude incluant un traitement d'entretien par DARZALEX (daratumumab) en monothérapie après les 9 premiers cycles associant DARZALEX (daratumumab) et VMP dans un contexte où aucun traitement d'entretien n'était prévu dans le groupe VMP et sans possibilité de distinguer l'effet propre de ce traitement d'entretien au regard du schéma de l'étude ;
- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec l'association D-VMP (48 % versus 33 %), avec notamment davantage de pneumonies graves (12 % versus 3 %) ;
- de l'absence de données comparatives versus le protocole Rd associant le lénalidomide à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie +/- en association au daratumumab (protocole D-Rd), ne permettant pas de situer le protocole D-VMP par rapport à ces stratégies alternatives ;
- de l'impact non démontré sur la qualité de vie en l'absence de données robustes ;

il est attendu un impact supplémentaire de DARZALEX (daratumumab) sur la morbi-mortalité des patients, sans impact démontré sur la qualité de vie à ce jour. En conséquence, DARZALEX (daratumumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

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 + bortezomib + melphalan + prednisone <i>versus</i> bortezomib + 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, patients <u>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.^{7,8}

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.⁷

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 +/- associé à DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression de la maladie (D-VMP) ; l'association à l'anti CD38 ayant démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole VMP administré seul¹ ;
- le protocole Rd, associant lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, qui a supplanté le protocole MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) en raison de sa supériorité en termes de survie globale (étude FIRST¹⁰, avis CT 25/01/2017¹¹). 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.
- Récemment, le protocole D-Rd associant DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie a démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd chez les patients non préalablement traités, non éligibles à une autogreffe.¹⁴

A noter que les dernières recommandations américaines du NCCN¹⁹ préconisent par ailleurs l'utilisation du protocole VRd chez les patients inéligibles à l'ACSP. 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.¹³

Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression au protocole VMP administré pour une durée fixe (bortézomib, melphalan et prednisone), démontrée par rapport au protocole VMP désormais en termes de survie globale, le protocole D-VMP est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole VMP en première ligne de traitement 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 désormais d'une AMM : D-VMP et D-Rd (association avec le lénalidomide et la dexaméthasone). 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.

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 bortézomib, au melphalan et à la prednisone 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 jusqu'à progression de la maladie, en association à 9 cycles du protocole VMP (bortézomib, melphalan et prednisone) (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 mortalité des patients dans le cadre de son administration en association au protocole VMP et donc de la réponse partielle au besoin médical identifié,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, critère exploratoire de l'étude,
- du schéma posologique de DARZALEX (daratumumab) nécessitant une perfusion IV hebdomadaire, toutes les 3 semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression, et de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins,

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) reste important dans l'indication « 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 ».

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 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 » 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 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 [IC_{95%} : 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.

010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication 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 2018.³

Le pourcentage de patients asymptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %.^{20,21} Le nombre de patients qui nécessiterait 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 est compris entre 60 et 68 %, soit 2 612 à 3 146 patients.^{1,11}

Par conséquent, la population cible de DARZALEX (daratumumab) 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 bortézomib, au melphalan et à la prednisone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellule souches lorsque les résultats de l'analyse finale de l'étude seront disponibles.

²⁰ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

²¹ 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	Non
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 (objet de la présente réévaluation). - 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. - 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