



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

daratumumab
DARZALEX 1800 mg, solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du myélome multiple (pour plus de précisions cf. AMM).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La place de DARZALEX 1800 mg, solution injectable par voie sous cutanée (daratumumab) est identique à celle de DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple, utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. Sa place à partir de la 3^{ème} ligne de traitement du myélome multiple en monothérapie reste à définir.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>« DARZALEX est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de daratumumab administré en monothérapie par voie sous cutanée par rapport à l'administration par voie IV, en termes de taux de réponse globale et de pharmacocinétique, démontrée dans une étude en ouvert chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire, et des limites méthodologiques soulevées, - de l'absence de gain démontré en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire et de l'absence de données sur ces critères dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab), - du profil de tolérance similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors de la supériorité de l'administration par voie SC de daratumumab par rapport à l'administration par voie IV en termes de réactions liées à la perfusion, démontrée dans cette même étude, - de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire faute de données robustes, et de l'absence des données sur ce critère dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab), et malgré un schéma d'administration en sous-cutané par rapport à une perfusion IV, <p>la commission de la Transparence considère que DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.</p>
ISP	DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard de l'étude de non-infériorité de la voie sous cutanée de DARZALEX (daratumumab) par rapport à sa perfusion lente démontrée en monothérapie dans une étude ayant inclus des patients avec myélome en rechute ou réfractaire, et de l'absence de données robustes en première ligne de traitement, la place de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) est identique à celle de DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple, utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. A partir de la 3^{ème} ligne, sa place en monothérapie reste à définir, faute de comparaison aux autres traitements disponibles à ce stade de la stratégie. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce du daratumumab en association en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.</p>

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, a été observé chez les patients traités par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des études cliniques et également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfique/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 1800 mg, solution injectable (daratumumab) peut être estimée au maximum à 7 900 patients, dans l'ensemble des indications de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **d'un complément de gamme de DARZALEX (daratumumab) en solution injectable par voie sous cutanée (SC)**, dans le traitement du myélome multiple (cf. 02 Indications thérapeutiques).

DARZALEX (daratumumab) en formulation SC (DARZALEX 1800 mg, solution injectable) a obtenu l'AMM le 03/06/2020 dans les mêmes indications et selon des calendriers d'administration identiques à ceux de la forme intraveineuse déjà disponible (DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) (cf. 03 Posologie).

Pour rappel, la commission de la Transparence a évalué DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dans le traitement du myélome multiple chez les patients nouvellement diagnostiqués (1^{ère} ligne) :

- en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches (service médical rendu (SMR) important, amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), avis du 22/04/2020),¹
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches (SMR important, ASMR mineure (niveau IV), avis du 22/04/2020),²
- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches (SMR important, ASMR mineure (niveau IV), avis du 22/04/2020),³

et dans le traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire :

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur (SMR important, ASMR mineure (niveau IV), avis du 21/02/2018),⁴
- en monothérapie, chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement (SMR important, pas d'ASMR (niveau V), avis du 22/11/2017).⁵

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

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de DARZALEX en association au bortézomib, melphalan et prednisone en date du 22/04/2020.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone en date du 22/04/2020.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à DARZALEX en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone en date du 22/04/2020.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à DARZALEX en association avec le bortézomib ou le lénalidomide et la dexaméthasone en date du 21/02/2018.

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à DARZALEX en monothérapie en date du 22/11/2017.

protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

03 POSOLOGIE

« DARZALEX en formulation sous-cutanée n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par voie sous-cutanée uniquement, en utilisant les doses indiquées. [...] »

Pour les patients recevant actuellement la formulation intraveineuse de daratumumab, DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative à la formulation intraveineuse de daratumumab à compter de la dose suivante programmée.

Une médication pré et post-injection doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associé au daratumumab. [...]

Posologie

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes selon les calendriers d'administration suivants présentés dans les Tableau 1 à 4.

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

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

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

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

Tableau 2 : 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.

Tableau 3 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone [VTd] (traitement par cycles de 4 semaines)

Phase de traitement	Semaines	Fréquence d'administration
Induction	Semaines 1 à 8	Hebdomadaire (8 doses au total)
	Semaines 9 à 16 ^a	Toutes les 2 semaines (4 doses au total)
Interruption dans le but de démarrer la chimiothérapie haute dose suivie de l'autogreffe de cellules souches		

Consolidation	Semaines 1 à 8 ^b	Toutes les 2 semaines (4 doses au total)
---------------	-----------------------------	--

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

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 1, lors de la reprise du traitement consécutive à une autogreffe de cellules souches.

Tableau 4 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib (traitement par cycles de 3 semaines)

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 9	Hebdomadaire (9 doses au total)
Semaines 10 à 24 ^a	Toutes les 3 semaines (5 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^b	Toutes les 4 semaines

^a La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 3 semaines est administrée en Semaine 10

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

Mode d'administration

« Injecter 15 ml de DARZALEX par voie sous-cutanée dans le tissu sous-cutané de l'abdomen à environ 7,5 cm à droite ou à gauche du nombril, pendant environ 3 à 5 minutes. Ne pas injecter DARZALEX par voie sous-cutanée sur d'autres sites du corps, car aucune donnée n'est disponible. Les sites d'injection doivent être alternés lors des injections suivantes. »

04 BESOIN MEDICAL

Le besoin médical a récemment été évalué par la commission de la Transparence en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple dans ses 3 avis du 22/04/2020 :

- chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone,¹
- chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone,²
- chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone,³

Par ailleurs, la Commission a également évalué le besoin chez les patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire dans ses avis du 21/02/2018⁴ et du 22/11/2017⁵ :

- en 2^{ème} ligne de traitement et plus, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone,
- à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, en monothérapie, chez les patients ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Les précédentes conclusions de la Commission sur le besoin dans les avis mentionnés restent inchangées.

Le besoin est considéré partiellement couvert dans le traitement du myélome multiple en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne et plus, au regard des options thérapeutiques disponibles. Il subsiste un besoin de disposer de traitements permettant de prolonger la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) par voie sous cutanée, identiques à ceux de DARZALEX (daratumumab) par voie IV, sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué ou en rechute ou réfractaire.

05.1 Médicaments

5.1.1 En 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple, chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP)

Les protocoles utilisés à ce stade de la stratégie sont :

- Rd, associant le lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone, jusqu'à progression de la maladie,⁶ pouvant être associé au DARZALEX (daratumumab) par voie IV jusqu'à progression de la maladie (protocole D-Rd). Ce protocole D-Rd a récemment démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd, chez les patients nouvellement diagnostiqués et non éligibles à une autogreffe.²
- VMP, associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe,⁷ pouvant être associé au DARZALEX (daratumumab) par voie IV en monothérapie jusqu'à progression de la maladie (protocole D-VMP). Le protocole D-VMP a récemment démontré sa supériorité par rapport au protocole VMP en termes de survie globale.¹

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

Enfin, bien que son utilisation reste très limitée dans cette indication, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib. Elle est considérée comme un comparateur de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.⁸

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i> Et génériques	Non	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe en	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	Oui

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en date du 25/01/2017

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 02/03/2016

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence de LEVACT en date du 29/06/2016

		association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.			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.	
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i> Et génériques	Non	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.	02/03/2016 (réévaluation)	Important	Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma VMP).	Oui
DARZALEX IV (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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'évènements 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 pris en charge à ce jour
DARZALEX IV (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non	22/04/2020 (réévaluation)	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) par rapport au protocole VMP, en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 40 %, HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80]) après un suivi médian de 40 mois, - et de la confirmation d'un gain en survie sans progression (gain médian de 17 mois), 	Non pris en charge à ce jour

		éligibles à une autogreffe de cellules souches.			<p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 %), <p>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.</p>	
--	--	---	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

Le protocole VRd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (lénalidomide) et la dexaméthasone dispose également d'une AMM chez les patients non préalablement traités et 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.⁹

5.1.2 En 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple, chez les patients éligibles à une ACSP

Les protocoles utilisés à ce stade de la stratégie sont :

- VTd, associant le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone, pour une durée fixe, pouvant être associé au DARZALEX (daratumumab) par voie IV (protocole D-VTd). Ce protocole D-VTd a récemment démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, chez les patients nouvellement diagnostiqués éligibles à une autogreffe.³
- VRd associant le bortézomib, le lénalidomide (REVLIMID) et la dexaméthasone, pour une durée fixe. Bien que ne disposant pas d'AMM dans cette indication, cette association est recommandée.^{10,11,12} Il est à noter que le CHMP a jugé les données disponibles insuffisantes pour octroyer une AMM au protocole VRd chez les patients éligibles à la greffe. Ces données incluaient les résultats de deux études réalisées chez des patients éligibles à la greffe (études PETHEMA GEM 2012 et IFM 2009) (cf. EPAR REVLIMID (lénalidomide) pour l'extension d'indication en première ligne chez les patients inéligibles à la greffe pour plus de détails).

Par ailleurs aucun traitement ne dispose d'une AMM en consolidation post-greffe, à l'exception de DARZALEX (daratumumab).

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en association au bortézomib et à la dexaméthasone en date du 01/04/2020

¹⁰ 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

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

¹² IFM. Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif. 2019. Volume 25, numéro 1.

Disponible sur le site : https://www.ile.com/fr/revues/hma/e-docs/recommandations_de_lintergroupe_francophone_du_myelome_sur_le_traitement_dinduction_et_lentretien_des_patients_eligibles_au_traitement_intensif_314080/article.phtml

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i> Et génériques	Non	<u>En association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide,</u> pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	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 éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).	Oui
DARZALEX IV (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	<u>En association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone</u> pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches	22/04/2020 (inscription)	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, à l'issue de 4 cycles d'induction suivis de 2 cycles de consolidation, en termes de survie sans progression (HR=0,47, IC95% [0,33 – 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour), - des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable, (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-VTd par rapport à VTd (64 % versus 44 %) même s'il n'est pas démontré à ce jour que la MRD est un critère de substitution de la survie globale, mais au regard : <ul style="list-style-type: none"> - 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 dans le groupe traité par le protocole D-VTd, notamment les neutropénies sévères (28 % versus 15 %), lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %), la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (protocole VTd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VTd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.	Non pris en charge à ce jour

5.1.3 A partir de la 2^{ème} ligne de traitement du myélome multiple

Les protocoles utilisés à ce stade de la stratégie sont ceux décrits dans le tableau ci-dessous :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
VELCADE (bortézomib) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	<u>En monothérapie ou en association</u> à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (réévaluation)	<u>Monothérapie ou association à la dexaméthasone</u> :	<p>Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), <p>la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	Oui
				Association à la doxorubicine liposomale pégylée :		
KYPROLIS (carfilzomib) <i>Amgen SAS</i>	Non	<u>En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone</u> est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	01/02/2018 (réévaluation)	Important	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m² à J1 et J2 du cycle 1 puis 27 mg/m² les jours suivants) au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois, - de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois, - du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance 	Oui

					cardiaque (6,4 % dont 3,1 % \geq grade 3 versus 4,1 % dont 0,8% \geq grade 3), la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	
		<u>En association à la dexaméthasone seule</u> dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (inscription)	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois), - d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]), - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % \geq grade 3) versus 3,3 % (2,0 % \geq grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %, la Commission considère que KYPROLIS en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	Oui
REVLIMID (lénalidomide) <i>Celgene</i>	Non	<u>En association à la dexaméthasone,</u> pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (réévaluation)	Important	En prenant en compte à la fois : <ul style="list-style-type: none"> - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie, la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement	Oui
NINLARO (ixazomib) <i>Takeda</i>	Non	<u>En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone</u> est indiqué	05/07/2017 (inscription)	Important	Compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> - d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la 	Oui

		dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	(en cours de réévaluation par la Commission)		dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture avec toutefois une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, <ul style="list-style-type: none"> - du caractère peu robuste de cette survie sans progression (absence de différence entre les deux groupes sur le critère de jugement principal, notée lors d'une seconde analyse non prévue au protocole), la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	
DARZALEX IV (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	<u>En association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone,</u> pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Inscription)	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - 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.	Oui
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	<u>En association avec le bortézomib et la dexaméthasone,</u> dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.	19/02/2020 (Inscription)	Important	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide, - sans toutefois de gain démontré sur la survie globale, - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, - et du besoin médical partiellement couvert, la Commission considère que IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib / dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.	Oui

5.1.4 A partir de la 3^{ème} ligne de traitement du myélome multiple

Les protocoles utilisés sont ceux décrits dans le tableau ci-dessous :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
FARYDAK (panobinostat) <i>Novartis Pharma</i>	Non	<u>En association avec le bortézomib et la dexaméthasone</u> , est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	13/04/2016 (inscription)	Modéré	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	Non
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	<u>En association à la dexaméthasone</u> , dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	09/02/2020 (réévaluation)	Important	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles avec IMNOVID en association avec la dexaméthasone issues de l'étude pivot MM-003, déjà évaluées par la Commission, montrant un gain modeste en termes d'efficacité notamment sur la survie sans progression, par rapport à un comparateur [dexaméthasone à forte dose] devenu non cliniquement pertinent, - des nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle, non comparative (étude MIROIR), qui suggère une cohérence des résultats avec ceux de l'étude pivot MM-003 en termes de survie sans progression sous IMNOVID en association avec la dexaméthasone, - de l'absence de donnée comparative versus les autres traitements désormais disponibles en troisième ligne, - de la non transposabilité des résultats de l'étude de phase III MM-003 et de l'étude MIROIR aux patients traités selon la prise en charge actuelle en raison de l'évolution récente de la stratégie thérapeutique du myélome multiple, - du besoin médical partiellement couvert en troisième ligne avec l'intégration de nouveaux médicaments, la Commission considère qu'IMNOVID (pomalidomide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui
DARZALEX IV (daratumumab)	Oui	<u>En monothérapie</u> , pour le traitement des patients adultes atteints d'un	22/11/2017 (inscription)		Compte tenu :	Oui

<i>Janssen-Cilag</i>		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.			<ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne, <p>la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>	
----------------------	--	---	--	--	--	--

05.2 Comparateurs non médicamenteux

- Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.
- Soins de support à partir de la 3^{ème} ligne de traitement.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX (daratumumab) par voie SC (1800 mg, solution injectable) utilisé en monothérapie ou en association dans le traitement du myélome multiple, selon les indications de son AMM chez les patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires, sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus.

En 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple, chez les patients non éligibles à une ACSP, il s'agit des protocoles :

- Rd associant le lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie,
- D-Rd associant DARZALEX (daratumumab) par voie IV au protocole Rd jusqu'à progression de la maladie,
- VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe.
- D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) par voie IV en monothérapie jusqu'à progression de la maladie au bortézomib, au melphalan et à la prednisone pour une durée fixe,
- bendamustine en association à la prednisone, chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, considérée comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone

En 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple, chez les patients éligibles à une ACSP, il s'agit des protocoles :

- VTd associant le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone pour une durée fixe,
- D-VTd, associant DARZALEX (daratumumab) par voie IV au protocole VTd
- VRd associant le bortézomib, le lénalidomide (REVLIMID) et la dexaméthasone pour une durée fixe, hors AMM.

A partir de la 2^{ème} ligne de traitement, les CCP de DARZALEX SC (daratumumab) sont les protocoles :

- Vd ou Rd, associant le bortézomib et la dexaméthasone (Vd) administré pour une durée fixe ou le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd) jusqu'à progression de la maladie,
- Kd ou KRd, associant le carfilzomib (KYPROLIS) à la dexaméthasone seule ou au protocole Rd,
- PVd, associant le pomalidomide (IMNOVID) au protocole Vd,
- IRd, associant l'ixazomib (NINLARO) au protocole Rd,
- DVd ou DRd, associant le daratumumab (DARZALEX) par voie IV au protocole Vd ou Rd.

A partir de la 3^{ème} ligne de traitement (échec IP plus IMID), les CCP de DARZALEX SC (daratumumab) sont les protocoles :

- Pd, associant le pomalidomide (IMNOVID) à la dexaméthasone,
- daratumumab (DARZALEX) par voie IV en monothérapie.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

DARZALEX (daratumumab) 1800 mg, en solution injectable par voie sous cutanée n'a jamais été évalué par la Commission.

Les évaluations précédentes de DARZALEX (daratumumab) par voie IV (DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) sont rappelées.

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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 (légalidomide-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)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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%), <p>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.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	22/04/2020 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué 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.
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, le protocole D-VTd est un traitement de première intention en induction (4 cycles sur 16 semaines) et consolidation (2 cycles sur 8 semaines) chez les patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p> <p>En l'absence de données comparatives entre les deux protocoles d'induction et de consolidation, la place du protocole D-VTd par rapport au protocole VRd (bortézomib, légalidomide, dexaméthasone), n'est pas connue.</p> <p>De plus, la Commission rappelle qu'à ce jour, DARZALEX (daratumumab) n'a pas d'AMM en association au protocole VRd et qu'une étude est en cours pour étudier la pertinence de cette stratégie (cf. étude Perseus).</p> <p>Bien que l'AMM de DARZALEX (daratumumab) en 1ère ligne du myélome multiple chez les patients éligibles à une autogreffe ne concerne à ce jour que les phases d'induction et de consolidation, 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.</p> <p>Dans la mesure où daratumumab dispose de plusieurs AMM en 1ère et 2ème ligne 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.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, à l'issue de 4 cycles d'induction suivis de 2 cycles de consolidation, en termes de survie sans progression (HR=0,47, IC95% [0,33 – 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour), - des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable, (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-VTd par rapport à VTd (64 % versus 44 %) même s'il n'est pas démontré à ce jour que la MRD est un critère de substitution de la survie globale,

	<p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 dans le groupe traité par le protocole D-VTd, notamment les neutropénies sévères (28 % versus 15 %), lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %), <p>la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (protocole VTd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VTd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p>
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellule souches, lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/04/2020 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab), au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd, le protocole D-Rd est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p> <p>Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent d'une AMM : D-VMP (association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone) et désormais D-Rd. A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, l'agressivité de la maladie et la tolérance des protocoles.</p> <p>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 bénéfique/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.</p> <p>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.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>mais au regard :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - 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'évènements 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 %), <p>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.</p>
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellule souches, lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/04/2020 (Réévaluation)
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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 bénéfique/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être réévaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.</p> <p>Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1ère et 2ème 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.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) par rapport au protocole VMP, en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 40 %, HR = 0,60 [IC95% : 0,46 – 0,80]) après un suivi médian de 40 mois, - et de la confirmation d'un gain en survie sans progression (gain médian de 17 mois), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 %), <p>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.</p>
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.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) par voie sous-cutanée (SC) repose sur 2 études cliniques :

- Une étude clinique de phase III (COLUMBA, MMY3012), randomisée, en ouvert, comparative versus daratumumab par voie IV, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du daratumumab par voie SC par rapport au daratumumab par voie IV en termes d'efficacité et de pharmacocinétique, en monothérapie, chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.
- Une étude support de phase II (PLEIADES, MMY2040), non comparative, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du daratumumab par voie SC en association avec différents protocoles thérapeutiques du myélome multiple, nouvellement diagnostiqué ou en rechute ou réfractaire.

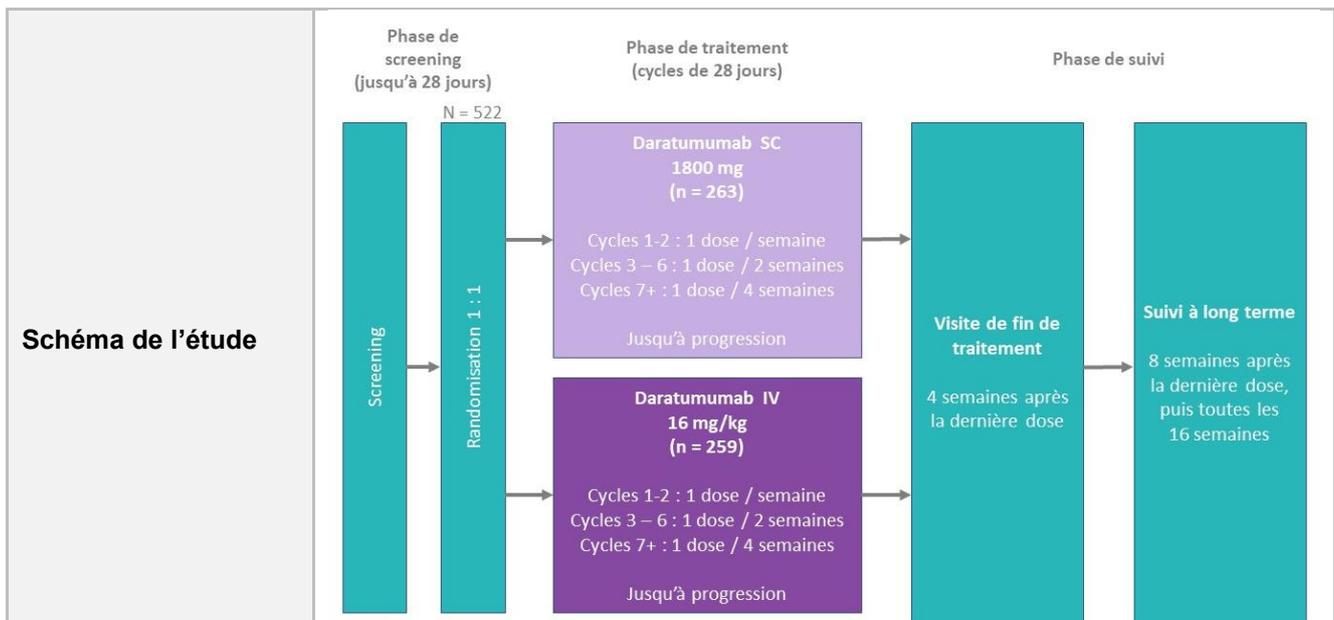
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude COLUMBA (MMY3012)

Référence	A phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous versus Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma ¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03277105
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de daratumumab SC versus daratumumab IV en termes de taux de réponse globale (TRG) et de concentration résiduelle (C _{résiduelle}) maximale (définie comme la concentration sérique en daratumumab avant l'administration, au jour 1 du cycle 3).
Type de l'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, comparative versus daratumumab IV. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1. Les critères de stratification de la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none"> • Le poids à l'inclusion (≤ 65 kg, > 65 kg et ≤ 85 kg, > 85 kg) • Le nombre de traitements antérieurs (≤ 4 lignes ou > 4 lignes) • Le type de myélome (à IgG ou non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 31 octobre 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 8 janvier 2019 Etude conduite dans 147 centres dans 18 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 16 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus. - Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères de l'IMWG. - Maladie mesurable définie par l'une des caractéristiques suivantes :

¹³ Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology. mars 2020.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Un taux de protéine M sérique $\geq 1,0$ g/dL ou de protéine M 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. - Réponse documentée (réponse partielle ou mieux selon l'évaluation de l'investigateur basée sur les critères IMWG) à au moins un traitement antérieur. - Maladie en rechute ou réfractaire définie par : <ul style="list-style-type: none"> ○ Maladie en rechute : réponse initiale à un traitement antérieur, suivie par une progression de la maladie confirmée selon les critères IMWG > 60 jours après l'arrêt du traitement ; ○ Maladie réfractaire : réduction < 25 % de protéine M ou bien progression de la maladie confirmée selon les critères IMWG au cours du traitement précédent ou ≤ 60 jours après l'arrêt du traitement. - Patient traité par ≥ 3 lignes de traitement incluant un inhibiteur du protéasome (≥ 2 cycles ou 2 mois de traitement) et un agent immunomodulateur (≥ 2 cycles ou 2 mois de traitement) ou patient réfractaire à la fois à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur - Score ECOG égal à 0, 1 ou 2.
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par daratumumab ou un autre anti-CD38. - Traitement antérieur du myélome multiple dans les 2 semaines ou les 5 demi-vies du traitement (selon la durée la plus longue) précédant la randomisation. La seule exception était un traitement d'urgence court par corticostéroïdes. - Greffe de cellules souches autologues dans les 12 semaines précédant la randomisation, ou greffe antérieure de cellules souches allogéniques (quelle qu'en soit la date). - Prévision d'une greffe de cellules souches avant la progression de la maladie dans cette étude. - Antécédents de tumeur maligne (autre que le myélome multiple), sauf si tous les traitements de cette tumeur avaient été terminés au moins 2 ans avant la signature du consentement et qu'il n'existe plus aucun signe de maladie. - Signes cliniques de localisation méningée du myélome multiple. - Un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ BPCO renseignée avec un VEMS < 50 % de la valeur normale. Ce critère s'applique également pour les patients avec suspicion de BPCO ; ○ Asthme sévère ou persistant documenté, ou antécédents d'asthme au cours des 2 dernières années, ou asthme non contrôlé au moment du screening. - Séropositivité au VIH, au virus de l'hépatite B ou au virus de l'hépatite C. - Autre maladie médicale ou psychiatrique pouvant interférer avec les procédures ou les résultats de l'essai. - Maladie cardiaque significative : <ul style="list-style-type: none"> ○ Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation ou maladie non contrôlée ou instable liée à la fonction cardiaque ; ○ Arythmie cardiaque non contrôlée ou anomalies significatives à l'ECG ; ○ Intervalle QT corrigé > 470 ms.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>Si le statut clinique d'un patient changeait après le screening, mais avant d'avoir reçu la première dose de l'étude, de telle sorte qu'il ne répondait plus à l'ensemble des critères d'éligibilité, alors il devait être exclu de l'étude.</p>



Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe daratumumab SC : daratumumab administré à dose fixe (1 800 mg) quel que soit le poids du patient, par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, pendant 3 à 5 minutes. Dans cette forme SC, le daratumumab est co-formulé avec la hyaluronidase humaine recombinante PH20, qui permet une meilleure absorption et dispersion du daratumumab dans le tissu sous-cutané. - Groupe daratumumab IV : daratumumab administré à la posologie de 16 mg/kg, par voie intraveineuse, d'une durée de 7 heures pour la 1^{ère} administration, 4,6 heures pour la 2^{ème} administration et 3,4 heures pour les administrations suivantes. <p>La fréquence d'administration était identique dans les deux groupes de traitement : une fois par semaine au cours des cycles 1 et 2, puis une fois toutes les deux semaines pour les cycles 3 à 6 puis toutes les 4 semaines à partir du cycle 7.</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être prise par les patients avant l'administration de daratumumab (antalgiques, antihistaminiques, corticoïdes). Parmi les autres prémédications figuraient d'autres médicaments systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires, des médicaments pour l'ulcère gastro-duodéal et le reflux gastro-œsophagien, des antiémétiques et des antinauséux ainsi que des solutions d'irrigation et des médicaments propulsifs.</p> <p>De même, tous les patients ont reçu un traitement post-perfusion à base de corticostéroïdes per os aux jours 1 et 2 de chaque cycle. En l'absence de réaction à lors des 3 premières perfusions, les corticostéroïdes post-perfusion pouvaient être administrés à la discrétion de l'investigateur. De plus, un traitement post-perfusion était également prévu chez les patients à risque de complications respiratoires (adrénergiques inhalés et autres traitements systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires notamment).</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration résiduelle maximale (C_{résiduelle}) évaluée dans la population pharmacocinétique évaluable par l'investigateur et définie comme la concentration sérique en daratumumab avant l'administration au jour 1 du cycle 3. - Taux de réponse globale (TRG) évalué dans la population ITT par un algorithme selon les critères de l'IMWG de 2016 et défini comme la proportion de patients présentant une réponse partielle ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle).

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions liées à la perfusion (RLP), définies comme toutes les réactions systémiques liées à l'administration, quelle que soit la voie d'administration et évaluées par un comité indépendant, - Survie sans progression (SSP), définie par le délai entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un évènement marqueur de progression de la maladie, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG, ou du décès quelle que soit la cause, selon l'évènement qui se produisait en premier. - Taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, défini comme la proportion de patients présentant une TBRP confirmée ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle), évaluée selon les critères de l'IMWG. - Survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Autres critères de jugement secondaires sans gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests :</u></p> <p>Au total, 9 critères secondaires ont été définis, dont 5 jugés cliniquement pertinents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse complète (RC) ou mieux, défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète), évaluée selon les critères de l'IMWG. - Temps jusqu'au traitement suivant, défini comme le délai entre la date de randomisation et l'initiation du traitement suivant du myélome multiple. - Durée de réponse, calculée à partir de la date d'obtention initiale d'une réponse (RP ou mieux) et la date à laquelle une première progression de la maladie était documentée, définie selon les critères de l'IMWG, ou du décès dû à la progression de la maladie, selon le premier évènement à survenir, pour les sujets qui avaient obtenu une RP ou mieux. - Temps jusqu'à obtention de la réponse, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une première réponse partielle (ou mieux) documentée, pour les patients qui présentaient une RP (ou mieux) comme meilleure réponse. - Satisfaction vis-à-vis du traitement rapportée par le patient (questionnaire CTSQ [<i>Cancer therapy satisfaction questionnaire</i>] modifié).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Dans l'étude MMY2002 (SIRIUS) réalisée chez 106 patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement comprenant un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur ou dont la maladie était réfractaire à la fois à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur, le taux de réponse globale était de 29,2 % (IC95% [20,8 % ; 38,9 %]) chez les patients traités par daratumumab IV.</p> <p>Dans l'étude COLUMBA, la non-infériorité de la forme SC par rapport à la forme IV était définie en utilisant une rétention de 60 % de la borne inférieure de l'IC95% observé dans l'étude MMY2002 (20,8 %). En considérant une randomisation selon un ratio 1:1, au moins 480 patients étaient nécessaires afin de démontrer la non-infériorité avec une puissance de 80 % et un risque alpha unilatéral de 2,5%, en supposant que le taux de réponse globale était identique pour les deux traitements.</p> <p>En considérant 480 patients randomisés selon un ratio 1:1 et un risque alpha unilatéral de 5%, la puissance attendue pour permettre de démontrer la non-infériorité du daratumumab SC par rapport au daratumumab IV en termes de concentration résiduelle était > 95 %. Cela supposait un ratio $C_{résiduelle}$ de 1, une marge de non-infériorité ≥ 80 % du rapport des moyennes géométriques et un coefficient de variation de 0,6.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour cette étude.</p> <p><u>Analyse des co-critères de jugement principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale : <p>Le TRG a été évalué selon le test de Farrington-Manning, avec un risque alpha unilatéral de 0,025. Si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de réponse globale était ≥ 60 %, la non-infériorité du daratumumab SC par rapport au daratumumab IV était démontrée. De plus, si la non-infériorité était démontrée et</p>

que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif (RR) était $\geq 100\%$, la supériorité de la forme SC par rapport à la forme IV était démontrée.

Des analyses de sensibilité ont été menées dans la population PP, dans la population dont la réponse était évaluable ainsi que dans la population ITT évalué par l'investigateur. Des analyses exploratoires en sous-groupes étaient également prévues au protocole.

- **C_{résiduelle} maximale :**

La C_{résiduelle} maximale a été évaluée pour chaque traitement et décrite grâce aux statistiques descriptives (moyennes arithmétiques et géométriques, écarts-type, coefficient de variation, médiane et intervalle). Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % des moyennes géométriques de la C_{résiduelle} maximale était $\geq 80\%$, daratumumab SC pouvait être considéré comme non-inférieur à daratumumab IV, avec un risque alpha unilatéral de 0,05.

Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

En cas de non-infériorité démontrée sur les co-critères de jugement principaux, les critères secondaires étaient testés, selon la procédure hiérarchique suivante, afin de démontrer la supériorité de la forme SC sur la forme IV.

1. Taux de RLP, dont la différence entre les groupes était évaluée grâce à un test Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Les résultats présentaient une estimation de l'odds ratio, l'intervalle de confiance à 95 % et la p-value.
2. SSP, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier et testée selon un modèle de Cox stratifié prenant uniquement en compte le traitement comme variable.
3. Taux de TBRP ou mieux, dont la différence entre les groupes était évaluée grâce à un test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié.
4. SG, évaluée et testée selon les mêmes modalités que la SSP.

Population d'analyse

- Population ITT : définie comme l'ensemble des patients randomisés, utilisée pour l'analyse principale d'efficacité,
- Population pharmacocinétique : définie comme l'ensemble des patients ayant reçu les 8 doses hebdomadaires de daratumumab IV ou SC au cours des cycles 1 et 2 dans la fenêtre de temps prévue par le protocole et pour lesquels un échantillon pharmacocinétique était disponible au jour 1 du cycle 3, dans les 8 heures précédant l'administration de daratumumab et utilisée pour l'analyse de la C_{résiduelle} maximale (co-critère principal).
- Population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et utilisée pour l'analyse de tolérance, dont le taux de RLP (critère secondaire hiérarchisé).
- Population *per-protocol* (PP) : définie comme l'ensemble des patients ayant une maladie mesurable à l'inclusion et n'ayant présenté aucune déviation majeure au protocole de l'étude et utilisée pour les analyses de sensibilité

Principaux amendements au protocole :

- Amendement 1 (2/12/2017) : révision du critère d'inclusion des maladies mesurables pour l'aligner sur les critères actuels du IMWG, révision des critères d'exclusion afin de les aligner sur les recommandations de l'ASCO et sur les lignes directrices régionales pour la gestion de l'infection par le VHB, remplacement du délai avant le prochain traitement par la survie globale dans les critères secondaires.
- Amendement 2 (13/08/2018) : mise à jour du protocole et du plan d'analyse statistique afin de permettre au Japon d'inclure plus de patients que prévus initialement (522 au lieu de 480).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 522 patients ont été randomisés dans l'étude selon un ratio 1:1 entre les groupes de traitement daratumumab SC et daratumumab IV. Parmi eux, 4 patients n'ont pas reçu le traitement car ils ne répondaient plus aux critères d'éligibilité de l'étude. A la date de l'analyse, 57 % des patients avaient arrêté le traitement (cf. Figure 2). Les motifs d'arrêt étaient similaires entre les deux

groupes ; le motif principal était la progression de la maladie. Le nombre de patients sortis de l'étude a également été similaire dans les groupes (20 % dans le groupe daratumumab SC et 22 % dans le groupe daratumumab IV). La raison principale de l'arrêt de l'étude était le décès du patient. Peu de patients (4 %) ont eu une déviation majeure au protocole. L'administration du mauvais traitement ou d'une dose incorrecte était l'erreur la plus courante (5 patients dans chaque groupe).

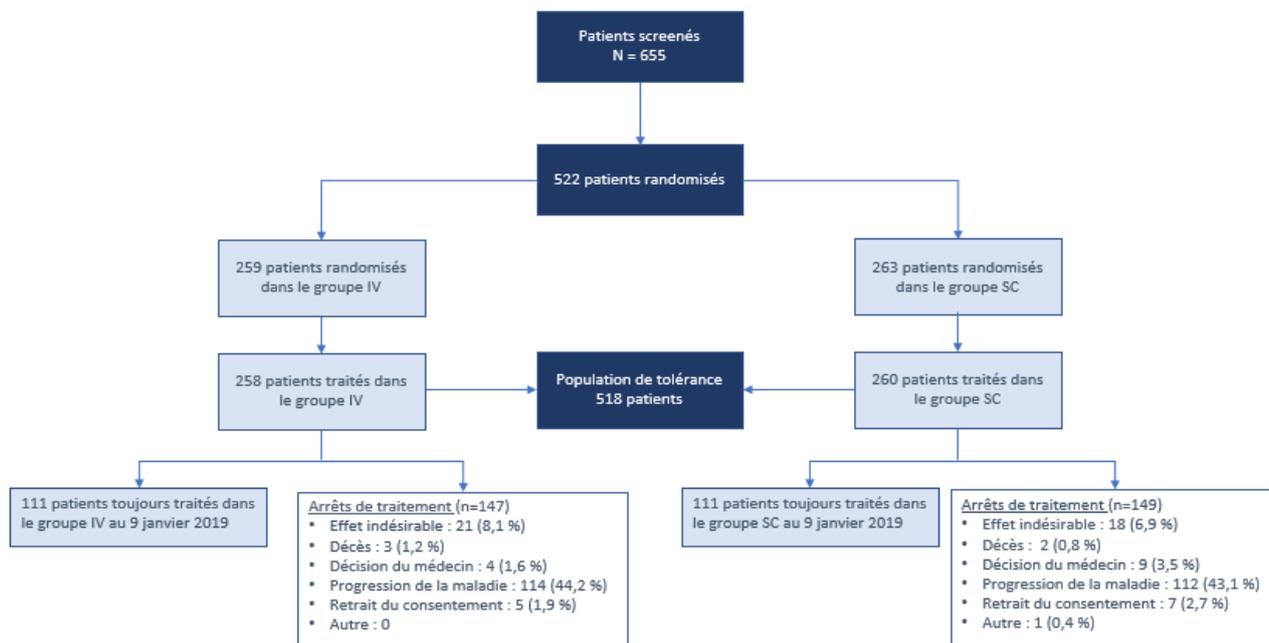


Figure 2 : Etude COLUMBA – Disposition des patients

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les 2 groupes de traitement (cf. Tableau 1). La majorité des patients était de sexe masculin (55 %), d'âge médian 67 ans, avec 20 % des patients âgés de 75 ans et plus. La plupart d'entre eux étaient en bon état général (84 % avaient un score ECOG de 0 ou 1), avaient un myélome multiple de type IgG (58 %) et présentaient une maladie mesurable au niveau sérique uniquement (54 %). Les inclusions dans l'étude ont eu lieu en médiane 6 ans après le diagnostic ; les patients avaient reçu en moyenne 4 lignes de traitement antérieures. Les caractéristiques de la maladie étaient similaires entre les deux groupes à l'exception de la proportion de patients présentant un haut risque cytogénétique (del 17p, t(4 ;14), t(14 ;16)) qui était plus importante dans le groupe daratumumab SC (26 % versus 17 % dans le groupe daratumumab IV).

Tableau 1. Etude COLUMBA - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Daratumumab IV (N = 259)	Daratumumab SC (N = 263)	Total (N = 522)
Age (années)			
Médiane (intervalle)	68,0 (33 ; 92)	65,0 (42 ; 84)	67,0 (33 ; 92)
< 65 ans	100 (38,6 %)	121 (46,0 %)	221 (42,3 %)
65 – 74 ans	100 (38,6 %)	95 (36,1 %)	195 (20,3 %)
≥ 75 ans	59 (22,8 %)	47 (17,9 %)	106 (20,3 %)
Sexe			
Masculin	149 (57,5 %)	136 (51,7 %)	285 (54,6 %)

	Daratumumab IV (N = 259)	Daratumumab SC (N = 263)	Total (N = 522)
Score ECOG à l'inclusion, n (%)			
0	88 (34,0 %)	64 (24,3 %)	152 (29,1 %)
1	132 (51,0 %)	152 (57,8 %)	284 (54,4 %)
2	38 (14,7 %)	47 (17,9 %)	85 (16,3 %)
> 2	1 (0,4 %)	0	1 (0,2 %)
Type de myélome par immunofixation ou dosage des chaînes légères, n (%)			
IgG	144 (55,6 %)	156 (59,3 %)	300 (57,5 %)
IgA	45 (17,4 %)	45 (17,1 %)	90 (17,2 %)
IgM	0	2 (0,8 %)	2 (0,4 %)
IgD	2 (0,8 %)	4 (1,5 %)	6 (1,1 %)
Chaîne légère	62 (23,9 %)	53 (20,2 %)	115 (22,0 %)
Kappa	45 (17,4 %)	27 (10,3 %)	72 (13,8 %)
Lambda	15 (5,8 %)	23 (8,7 %)	38 (7,3 %)
CLL-Kappa ^a	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)	3 (0,6 %)
CLL-Lambda ^b	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
Biclonal	6 (2,3 %)	3 (1,1 %)	9 (1,7 %)
Type de maladie mesurable, n (%)			
Détection sérique uniquement	137 (52,9 %)	144 (54,8 %)	281 (53,8 %)
IgG ^c	109 (42,1 %)	109 (41,4 %)	218 (41,8 %)
IgA ^c	25 (9,7 %)	31 (11,8 %)	56 (10,7 %)
Autre ^{c,d}	3 (1,2 %)	4 (1,5 %)	7 (1,3 %)
Détection sérique et urinaire	45 (17,4 %)	47 (17,9 %)	92 (17,6 %)
Détection urinaire uniquement	45 (17,4 %)	44 (16,7 %)	89 (17,0 %)
Détection uniquement sérique des chaînes légères libres	32 (12,4 %)	28 (10,6 %)	60 (11,5 %)
Score pronostique (ISS)^e, n (%)			
I	94 (36,3 %)	82 (31,3 %)	176 (33,8 %)
II	89 (34,4 %)	101 (38,5 %)	190 (36,5 %)
III	76 (29,3 %)	79 (30,2 %)	155 (29,8 %)
Anomalies cytogénétiques, n (%)			
N	202	198	400
Risque standard	167 (82,7 %)	146 (73,7 %)	313 (78,3 %)
Haut risque ^f	35 (17,3 %)	52 (26,3 %)	87 (21,8 %)
del17p	22 (10,9 %)	32 (16,2 %)	54 (13,5 %)
t(4 ;14)	15 (7,4 %)	22 (11,1 %)	37 (9,3 %)
t(14 ;16)	4 (2,0 %)	7 (3,5 %)	11 (2,8 %)
Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)			
≤ 4 lignes antérieures	175 (67,6 %)	174 (66,2 %)	349 (66,9 %)
> 4 lignes antérieures	84 (32,4 %)	89 (33,8 %)	173 (33,1 %)
Moyenne (écart-type)	4,3 (1,78)	4,3 (1,72)	4,3 (1,75)
Médiane (intervalle)	4,0 (1 ; 15)	4,0 (2 ; 12)	4,0 (1 ; 15)
Temps entre le diagnostic initial et la randomisation (années)			
Moyenne (écart-type)	6,14 (4,112)	6,64 (3,823)	6,39 (3,973)
Médiane (intervalle)	5,36 (0,6 ; 39,0)	6,01 (0,8 ; 21,1)	5,57 (0,6 ; 39,0)
Nombre de lésions osseuses lytiques, n (%)			
Aucune	58 (22,4 %)	49 (18,6 %)	107 (20,5 %)
1-3	27 (10,4 %)	29 (11,0 %)	56 (10,7 %)
4-10	48 (18,5 %)	34 (12,9 %)	82 (15,7 %)
Plus de 10	126 (48,6 %)	151 (57,4 %)	277 (53,1 %)
Ostéopénie diffuse liée au myélome, n (%)			
Oui	118 (45,6 %)	126 (47,9 %)	244 (46,7 %)
Non	141 (54,4 %)	137 (52,1 %)	278 (53,3 %)

	Daratumumab IV (N = 259)	Daratumumab SC (N = 263)	Total (N = 522)
Plasmocytomes extramédullaires, n (%)			
Oui	18 (6,9 %)	17 (6,5 %)	35 (6,7 %)
Non	241 (93,1 %)	246 (93,5 %)	487 (93,3 %)
Taux (%) de plasmocytes dans la moelle osseuse, n (%)			
N	255	255	510
< 10	64 (25,1 %)	53 (20,8 %)	117 (22,9 %)
10-30	112 (43,9 %)	107 (42,0 %)	219 (42,9 %)
> 30	79 (31,0 %)	95 (37,3 %)	174 (34,1 %)

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

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

^b Inclut les patients sans immunofixation positive mais pour lesquels des CLL lambda ont été détectées par dosage.

^c Mesurable dans le sérum uniquement ou dans le sérum et l'urine.

^d Inclut maladie IgD, IgM, IgE et biclonale.

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

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

► Traitements antérieurs du myélome multiple

Les traitements antérieurs à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement, à l'exception de l'autogreffe de cellules souches, plus représentée dans le groupe daratumumab SC (55 %) par rapport au groupe IV (47 %), et du traitement par thalidomide, plus fréquent dans le groupe IV (61 %) que dans le groupe SC (54 %).

Les patients avaient tous reçu un inhibiteur du protéasome (le bortézomib dans 99 % des cas, carfilzomib : 22 % et ixazomib : 8 %) et un agent immunomodulateur (le lénalidomide dans 86 % des cas, thalidomide : 57 % et pomalidomide : 32 %), associés à la dexaméthasone (99 %).

L'association bortézomib – lénalidomide était retrouvée chez 85 % des patients.

La quasi-totalité d'entre eux avaient également reçu un agent alkylant (98 %) et 27 % avaient été traités par une anthracycline.

La majorité des patients (82 %) étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement et la moitié était réfractaire à la fois à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur.

► Co-critères de jugement principaux

L'analyse a été réalisée après un suivi médian de 7,5 mois.

- Concentration résiduelle ($C_{\text{résiduelle}}$) maximale évaluée par l'investigateur dans la population pharmacocinétique (N=295 patients)

La $C_{\text{résiduelle}}$ maximale moyenne a été de 593 (écart-type : 306) $\mu\text{g/mL}$ dans le groupe daratumumab SC versus 522 (écart-type : 226) $\mu\text{g/mL}$ dans le groupe daratumumab IV. Le rapport des moyennes géométriques (SC / IV) était de 107,93 % ($IC_{90\%}$ [95,74 % ; 121,67 %]).

La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % des moyennes géométriques de la $C_{\text{résiduelle}}$ maximale étant supérieure à 80 %, la non-infériorité de daratumumab SC par rapport à daratumumab IV a été démontrée en termes de pharmacocinétique, avec un risque alpha unilatéral de 5%.

- Taux de réponse globale (TRG) évalué selon un algorithme dans la population ITT

La réponse globale incluait la réponse complète stringente, la réponse complète, la très bonne réponse partielle et la réponse partielle. Le taux de réponse globale a été de 41,1 % dans le groupe daratumumab SC versus 37,1 % pour le groupe daratumumab IV, avec un risque relatif de 1,11 ($IC_{95\%}$ [0,89 ; 1,37]), cf. Tableau 2.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux de réponse globale étant de 89 %, la non-infériorité a été démontrée en termes de taux de réponse globale, avec un risque alpha unilatéral de 2,5%.

Tableau 2. Etude COLUMBA – Co-critère principal : Taux de réponse globale – Population ITT

	Daratumumab IV (N = 259)		Daratumumab SC (N = 263)		Risque relatif (IC95%)	p-value
	N (%)	IC95% ^a	N (%)	IC95% ^a		
Meilleure réponse globale						
Réponse complète stringente (RCs)	2 (0,8 %)	(0,1 % ; 2,8 %)	2 (0,8 %)	(0,1 % ; 2,7 %)		
Réponse complète (RC)	5 (1,9 %)	(0,6 % ; 4,4 %)	3 (1,1 %)	(0,2 % ; 3,3 %)		
Très bonne réponse partielle (TBRP)	37 (14,3 %)	(10,3 % ; 19,1 %)	45 (17,1 %)	(12,8 % ; 22,2 %)		
Réponse partielle (RP)	52 (20,1 %)	(15,4 % ; 25,5 %)	58 (22,1 %)	(17,2 % ; 27,6 %)		
Réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP)	96 (37,1 %)	(31,2 % ; 43,3 %)	108 (41,1 %)	(35,1 % ; 47,3 %)	1,11 (0,89 ; 1,37)	< 0,0001

Analyses exploratoires en sous-groupes et de sensibilité sur le TRG :

Des résultats cohérents avec l'analyse principale ont été observés dans les analyses en sous-groupes planifiés et dans les analyses de sensibilité. Le taux de réponse globale évalué par l'algorithme dans la population PP a été de 42 % dans le groupe daratumumab SC versus 37 % dans le groupe daratumumab IV (RR = 1,14 (IC_{95%} : 0,92 ; 1,41)). Le taux de réponse évalué par l'investigateur dans la population ITT a été de 41,1 % dans le groupe SC versus 37,1 % dans le groupe IV (RR = 1,11 (IC_{95%} : 0,89 ; 1,37)).

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

La non-infériorité de la forme SC par rapport à la forme IV ayant été démontrée sur les co-critères principaux, le protocole prévoyait de tester la supériorité selon l'ordre hiérarchique suivant :

- **Taux de réactions liées à la perfusion (RLP) évalué par un comité indépendant dans la population de tolérance (N=518)**

Les RLP étaient définies comme toutes les réactions systémiques liées à l'administration, quelle que soit la voie d'administration. Une réduction statistiquement significative de l'incidence des RLP en faveur de la forme SC a été observée : 12,7 % (IC_{95%} [8,9 ; 17,4]) dans le groupe daratumumab SC versus 34,5 % (IC_{95%} [28,7 ; 40,6]) dans le groupe daratumumab IV (OR = 0,28 ; IC_{95%} [0,18 ; 0,44] ; p < 0,0001, différence statistiquement significative).

- **Survie sans progression (SSP) dans la population ITT**

A la date de l'analyse, aucune différence statistiquement significative en termes de SSP n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement, avec une médiane de SSP égale à 5,6 mois dans le groupe daratumumab SC versus 6,1 mois dans le groupe daratumumab IV (HR = 0,99 ; IC_{95%} [0,78 ; 1,26] ; p = 0,9258, NS).

Le daratumumab en forme SC n'a pas démontré sa supériorité sur la forme IV en termes de SSP, interrompant ainsi la séquence hiérarchique. Par conséquent, les résultats sur les autres critères (taux de très bonne réponse partielle et survie globale) sont exploratoires et présentés à titre informatif.

- **Taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux, dans la population ITT**

La proportion de patients présentant une TBRP ou mieux a été de 19,0 % dans le bras daratumumab SC versus 17,0 % dans le bras daratumumab IV (OR = 1,16 ; IC_{95%} [0,73 ; 1,85]).

- **Survie globale (SG) dans la population ITT**

A la date de l'analyse, après un suivi médian de 7,5 mois, les données de SG n'étaient pas matures. Environ 18 % des patient étaient décédés (HR = 0,90 ; IC_{95%} [0,59 – 1,35]).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Parmi les autres critères de jugement secondaires d'emblée exploratoires (ne faisant pas partie de la hiérarchisation), 3 ont été jugés cliniquement pertinents. Les résultats sont présentés uniquement à titre indicatif :

- **Taux de réponse complète (RC) ou mieux** : 1,9 % dans le groupe daratumumab SC versus 2,7 % dans le groupe daratumumab IV (cf. Tableau 2) ;
- **Temps jusqu'au traitement suivant** : 9,7 mois dans le groupe SC versus 8,7 mois dans le groupe IV ;
- **Durée de réponse** : médiane non atteinte dans aucun des groupes
- **Temps jusqu'à obtention de la réponse** : le temps médian avant observation d'une TBRP ou mieux a été de 1,9 mois dans le groupe SC et 1,1 mois dans le groupe IV. Le temps médian avant l'observation d'une RC ou mieux a été respectivement de 4,2 mois et 3,8 mois.

7.1.2 Etude PLEIADES (MMY2040 – NCT03412565)

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, ouverte, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de daratumumab SC en association à différents protocoles thérapeutiques du myélome multiple, chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires. L'étude a inclus 43 centres répartis dans 8 pays, dont la France, entre le 2 mai 2018 et le 29 mars 2019.

Cette étude comportait 3 cohortes :

- Patients nouvellement diagnostiqués et inéligibles à la greffe : daratumumab SC jusqu'à progression de la maladie en association au bortézomib, au melphalan, et à la prednisone (D-VMP) pendant 9 cycles de traitement (N=67) ;
- Patients nouvellement diagnostiqués et éligibles à la greffe : daratumumab SC en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (D-VRd) utilisés pendant 4 cycles de traitement (N=67) ;
- Patients en rechute ou réfractaires : daratumumab SC en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (D-Rd) jusqu'à progression de la maladie (N=65).

Au total, 199 patients ont été inclus dans l'étude, d'âge médian compris entre 59 à 75 ans selon la cohorte. La grande majorité d'entre eux étaient en bon état général (94 à 100 % de statut ECOG 0 ou 1). Une anomalie cytogénétique de haut risque était présente chez 20 à 35 % d'entre eux. Les patients en rechute ou réfractaire (cohorte D-Rd) étaient diagnostiqués depuis 35 mois en médiane.

A la date de l'analyse, le suivi médian a été pour les cohortes D-VMP, D-Rd et D-VRd de 6,9 mois, 7,1 mois et 3,9 mois respectivement.

Dans les groupes traités par les protocoles D-VMP et D-Rd, le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle) et a été 88,1 % (IC_{90%} [79,5 % ; 93,9 %]) et de 90,8 % (IC_{90%} : [82,6 % ; 95,9 %]), respectivement.

Dans le groupe D-VRd, le critère de jugement principal était le taux de très bonne réponse partielle ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète et très bonne réponse partielle) et a été de 71,6 % (IC_{90%} : [61,2 % ; 80,6 %]).

La réponse a été évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG (International Myeloma Working Group).

S'agissant d'une étude non comparative, multi cohortes, d'intérêt limité, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne sont pas présentés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude COLUMBA (patients avec un myélome en rechute ou réfractaire) à l'aide du questionnaire CTSQ (*Cancer therapy satisfaction questionnaire*), modifié afin de contenir 9 items relatifs à la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement et de comparer les voies d'administration IV et SC.

S'agissant d'une étude en ouvert et d'une analyse exploratoire sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base des résultats de ce critère.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude PLEIADES, non comparative.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude COLUMBA

► Exposition au traitement

La population de tolérance, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement, a inclus 518 patients (258 dans le groupe daratumumab IV et 260 dans le groupe daratumumab SC). La durée médiane d'exposition au traitement a été similaire entre les deux groupes (4,8 mois dans le groupe daratumumab SC et 5,4 mois dans le groupe daratumumab IV), avec un nombre médian de cycles identique (6 cycles) dans les 2 groupes.

La durée médiane d'administration de la forme SC a été considérablement plus courte que la forme IV (5 minutes pour chaque administration SC versus 7h, 4,2h et 3,4h pour la première, la seconde et à partir de la 3^e administration IV).

► Evénements indésirables (EI)

Le profil de tolérance des 2 formes a été comparable, avec 88 % et 89 % d'EI respectivement pour la forme SC et IV. Il s'agissait principalement (fréquence ≥ 10 % dans un des 2 groupes), pour la forme SC versus IV : des anémies (26 % versus 23 %), neutropénies (19 % versus 14 %), de thrombocytopénies (19 % dans les 2 groupes), diarrhées (15 % versus 11 %), infections des voies respiratoires supérieures (14 % versus 10 %), fièvre (13 % dans les 2 groupes), fatigue (11 % dans les 2 groupes), douleur dorsale (10 % versus 12 %), nausée (8 % versus 11 %), toux (9 % versus 13 %). Les frissons (6 % versus 12 %) et la dyspnée (5 % versus 11 %) ont été deux fois plus nombreuses avec la forme IV.

L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été comparable dans les groupes (< 5 %), à l'exception des neutropénies (13 % dans le groupe SC et 8 % dans le groupe IV). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) étaient les cytopénies : thrombocytopénies (14 %), anémies (13 % dans le groupe SC et 14 % dans le groupe IV), neutropénies, lymphopénies (respectivement 5 % et 6 %) et l'hypertension (respectivement 3 % et 6 %).

La fréquence des EI graves (EIG) a été similaire dans les groupes (30 % dans le groupe SC et 26 % dans le groupe IV). Il s'agissait principalement des infections (respectivement 10 % et 13 %) et des pneumonies (respectivement 3 % et 4 %).

La fréquence des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été similaire : 8 % dans le groupe SC et 7 % dans le groupe IV. Il s'agissait notamment d'anémie, de thrombocytopénie et d'infection.

Le nombre de décès dans les 30 jours suivant la dernière administration a été similaire entre les 2 groupes : 5 % (13 patients) dans le groupe SC et 7 % (18 patients) dans le groupe IV, dont respectivement 5 % et 6 % dus à un événement indésirable (notamment une détérioration de l'état général, un choc septique, un sepsis, une insuffisance respiratoire et une insuffisance cardiaque).

► **Événements indésirables particuliers**

- Réactions liées à la perfusion (RLP) (critère de jugement secondaire hiérarchisé) :

Les RLP étaient définies comme toutes les réactions systémiques liées à l'administration, quelle que soit la voie d'administration. Des RLP ont été observées chez 13 % des patients du groupe daratumumab SC versus 35 % dans le groupe daratumumab IV. L'incidence de chaque événement particulier rapporté comme RLP a été faible (incidence < 5 % dans les deux groupes de traitement), excepté les frissons (5 % pour la forme SC et 12 % pour la forme IV) et les dyspnées (respectivement 1 % et 7 %). La quasi-totalité (98 %) des RLP s'est produit pendant ou juste après la 1^{ère} administration. Le délai médian de survenue était plus long dans le groupe SC (3,6 h versus 1,4 h). La majorité était de grades 1 ou 2. Les RLP de grade 3 ont été moins nombreuses dans le groupe daratumumab SC (1,5 % contre 5 % dans le groupe IV). Aucune RLP de grades 4 ou 5 n'a été observée. Aucune RLP de grades 4 ou 5 n'a été observée. Toutes les RLP graves (3 % dans le groupe SC et 1 % dans le groupe IV) sont apparues dans les 6 heures suivant le début de la première administration du traitement. Aucune RLP dans le groupe daratumumab SC n'a conduit à une interruption de traitement ou de dose, versus 2 arrêts de traitement (1 %) et une interruption de dose chez 30 % des patients du groupe IV.

- Réactions locales au site d'injection pour la forme SC :

L'incidence des réactions au site d'injection a été de 7 %, toutes de bas grade. Aucune réaction n'a entraîné l'arrêt définitif de l'administration. Une seule réaction (apparition d'un érythème) a conduit à l'interruption temporaire de l'administration.

- Cytopénies :

Les neutropénies ont été observées chez 19 % des patients du groupe daratumumab SC et 14 % du groupe daratumumab IV, dont respectivement 13 % et 8 % de grades 3-4. Une neutropénie fébrile a été observée chez 3 patients (1 %) du groupe SC et 6 patients (2 % du groupe IV), toutes de grades 3-4 et une de grade 5.

L'incidence des anémies et thrombocytopénies a été similaire entre les groupes : respectivement 26 % et 19 % dans le groupe SC et 23 % et 19 % dans le groupe IV.

- Infections :

L'incidence des infections a été identique dans les deux groupes (45 %). Il s'agissait principalement d'infections des voies aériennes supérieures (14 % dans le groupe daratumumab SC et 10 % dans le groupe daratumumab IV), de pneumonies (respectivement 4 % et 6 %), et de rhinopharyngites (respectivement 7 % et 6 %). L'incidence des infections de grades 3 ou 4 a été similaire (10 % dans le groupe daratumumab SC et 11 % dans le groupe daratumumab IV), conduisant respectivement à 1 % et 4 % d'arrêt de traitement. Les infections ont été la cause de 3 décès dans le groupe daratumumab SC et 10 dans le groupe daratumumab IV.

- Infections virales :

L'infection virale la plus souvent rapportée au cours du traitement était la grippe, avec 3 % des patients concernés dans chaque groupe de traitement.

- Réactivation de l'hépatite B :

Au total, 4 patients (2 dans chaque groupe) ont eu une réactivation de l'hépatite B. Un patient du groupe daratumumab IV est décédé.

- Infections opportunistes :

Une infection opportuniste de grade 3-4 (herpes ophtalmique) dans le groupe SC et 2 (pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*) dans le groupe IV, dont un décès.

- Seconds cancers primitifs :

Un second cancer primitif a été observé chez 1,2 % des patients dans chaque groupe.

7.3.1.2 Etude PLEIADES

La durée médiane de traitement a été de 6,5 mois dans le groupe D-VMP et de 7,0 mois dans le groupe D-Rd, avec un nombre médian de 5 et 8 cycles, respectivement. Dans le groupe D-VRd, 98,5 % des patients ont reçu les 4 cycles de traitement prévu par le protocole.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (fréquence ≥ 20 % dans les 3 cohortes) étaient principalement d'ordre hématologique (thrombocytopénie, neutropénie, anémie) et digestif (nausée, diarrhée, constipation, vomissement). On note également les neuropathies périphériques sensitives (pour les groupes ayant reçu le bortézomib), la fièvre, la fatigue et les infections des voies respiratoires hautes.

Les EI de grade 3 ou 4 ont été observés chez 69 % des patients du groupe D-VMP, 79 % des patients du groupe D-Rd et 58 % des patients du groupe D-VRd, principalement d'ordre hématologique (fréquence ≥ 10 %).

Les EI graves ont été rapportés par 37 %, 40 %, et 28 % des patients traités par D-VMP, D-Rd et D-VRd, respectivement. Les EI graves les plus fréquents (fréquence ≥ 5 %) étaient la fièvre dans les groupes D-VMP et D-VRd (8 % et 9 %, respectivement) et la pneumonie dans le groupe D-Rd (6 %). Au total, 4 décès ont été causés par un EI (2 dans le groupe D-VMP et 1 dans chaque groupe D-Rd et D-VRd).

La proportion de patients ayant arrêté l'étude en raison d'un EI a été comprise entre 1,5 % (groupe D-VRd) et 4,6 % (groupe D-Rd).

La fréquence de réactions liées à la perfusion (RLP) était faible et plus importante dans les groupes ayant reçu le bortézomib (9,0 % dans les groupes D-VMP et D-VRd ; 4,6 % dans le groupe D-Rd). La majorité des RLP était de grade 1 ou 2 et aucune n'a conduit à l'interruption du daratumumab SC. Le délai médian d'apparition d'une RLP après la première administration de daratumumab SC était d'environ 5 heures dans les groupes D-VMP et D-Rd et de 3 heures dans le groupe D-VRd.

L'incidence des infections a été de 69 % dans le groupe D-VMP, 72 % dans le groupe D-Rd et de 42 % dans le groupe D-VRd ; les infections des voies respiratoires hautes étaient les plus fréquentes. Les infections sévères (grades 3 ou 4) ont été observées chez 12 %, 23 % et 8 % des patients des groupes D-VMP, D-Rd et D-VRd, respectivement. Une infection grave a été observée chez 12 % des patients du groupe D-VMP, 22 % du groupe D-Rd et 8 % du groupe D-VRd. Un patient du groupe D-VMP est décédé d'un sepsis neutropénique et un patient du groupe D-Rd d'une infection du système nerveux central.

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

PGR de DARZALEX (daratumumab) version 7.4 en date du 11 juin 2020 :

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	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement - Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

En complément 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), 3 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.

7.3.3 Données issues des PSUR

Lors du dernier PSUR de DARZALEX (daratumumab) correspondant à la période du 16/11/2018 au 15/11/2019, deux nouveaux effets indésirables associés à l'utilisation de daratumumab ont été identifiés : la réactivation du virus de l'hépatite B et la pancréatite. La réactivation du virus de l'hépatite B a été ajoutée parmi les risques identifiés importants associés au daratumumab dans le PGR et dans les documents de référence du produit en tant qu'effet indésirable du médicament avec des recommandations dans la partie mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP. Une lettre a été diffusée pour informer sur ce risque les professionnels de santé.

À la suite de l'analyse des données de sécurité de l'étude CANDOR (RRA-21307), le signal sepsis a été considéré comme confirmé et relié au daratumumab et sera ajouté à la section des effets indésirables des documents de référence du daratumumab.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus ($\geq 20\%$ des patients) observés avec le daratumumab (soit en formulation pour administration intraveineuse, soit en formulation sous-cutanée) lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association, ont été les RLP, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, 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 (RLP)

Au cours des essais cliniques (en monothérapie et en association ; N = 490) avec la formulation sous-cutanée de DARZALEX, la fréquence des RLP tous grades confondus a été de 10,2% lors de la première injection de DARZALEX (1 800 mg, Semaine 1), de 0,2% lors de l'injection de la Semaine 2 et de 0,8 % lors des injections suivantes. Des RLP de Grade 3 ont été observées chez 1,4% des patients. Aucun patient n'a présenté de RLP de Grade 4.

Les signes et symptômes de RLP peuvent inclure des symptômes respiratoires, tels que congestion nasale, toux, irritation de la gorge, rhinite allergique, respiration sifflante, ainsi que fièvre, douleur thoracique, prurit, frissons, vomissements, nausées et hypotension. Des réactions sévères sont survenues, notamment bronchospasme, hypoxie, dyspnée, hypertension et tachycardie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Réactions au site d'injection (RSI)

Dans les études cliniques (N = 490) portant sur la formulation sous-cutanée de DARZALEX, l'incidence des réactions au site d'injection tous grades confondus était de 8,2%. Aucune RSI de Grade 3 ou 4 n'a été observée. Les plus fréquentes RSI ($\geq 1\%$) étaient l'érythème, l'induration au site d'injection et le prurit.

Infections

Chez les patients traités par la formulation sous-cutanée de DARZALEX en monothérapie, l'incidence des infections était similaire entre la formulation sous-cutanée de DARZALEX (52,9%) et la formulation intraveineuse de daratumumab (50%). En outre, des infections de Grade 3 ou 4 se sont également produites à des fréquences similaires entre la formulation sous-cutanée de DARZALEX (11,7%) et la formulation intraveineuse de daratumumab (14,3%). La plupart des infections ont pu être prises en charge et elles ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La pneumonie était l'infection sévère (Grade 3 ou 4) la plus fréquemment rapportée dans les études. Chez les patients recevant un traitement d'association comprenant daratumumab administré par voie intraveineuse, des infections de Grade 3 ou 4 ont été rapportées avec des associations de daratumumab et de traitements de fond (DVd : 21%, Vd : 19%; DRd : 27%, Rd : 23%; DVMP : 23%, VMP : 15%; DPd : 28%). La pneumonie était l'infection sévère (Grade 3 ou 4) la plus fréquemment

rapportée dans les études. Des arrêts de traitement dus à des infections ont été signalés chez 1% à 5% des patients. Les infections conduisant au décès étaient généralement équilibrées entre les schémas contenant du daratumumab et les bras contrôles actifs (<2%) dans les études contrôlées et elles étaient principalement dues à une pneumonie et à une septicémie.

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. »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'un complément de gamme de DARZALEX (daratumumab) en solution injectable par voie sous cutanée (SC). Les indications et calendriers d'administration de l'AMM sont identiques à la forme intraveineuse (IV) déjà disponible.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'AMM de daratumumab SC repose principalement sur une étude de phase III (étude COLUMBA), randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de daratumumab SC par rapport à daratumumab IV en termes d'efficacité et de pharmacocinétique, en monothérapie, chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir la forme SC à dose fixe (1 800 mg) pendant 3 à 5 minutes ou la forme IV (16 mg/kg) administrées pendant 7 heures (1^{ère} administration), 4,6 heures (2^{ème} administration) et 3,4 heures (administrations suivantes), jusqu'à progression de la maladie.

Les patients étaient âgés de 67 ans en médiane, avec 20 % des patients âgés de 75 ans et plus ; la plupart d'entre eux étaient en bon état général (84 % avaient un ECOG 0 ou 1) et une proportion plus importante de patients avait un haut risque cytogénétique dans le groupe SC (26 % versus 17 %). Ils avaient reçu en moyenne 4 lignes de traitement antérieures (inhibiteur du protéasome, immunomodulateur, agent alkylant +/- anthracycline). La majorité des patients (82 %) étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement et la moitié était réfractaire à la fois à un inhibiteur du protéasome et à un agent immunomodulateur.

Après un suivi médian de 7,5 mois, la non-infériorité de daratumumab SC versus IV a été démontrée sur les co-critères principaux, soit en termes de pharmacocinétique (concentration résiduelle maximale) et de taux de réponse globale (41 % dans le groupe SC versus 37 % dans le groupe IV, avec un RR = 1,11, IC_{95%} [0,89 ; 1,37].

L'étude a également démontré la supériorité de la forme SC sur la forme IV en termes de réactions liées à la perfusion (13 % versus 35 % ; OR = 0,28 ; IC_{95%} [0,18 ; 0,44] ; p < 0,0001), qui était un critère secondaire hiérarchisé.

Aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée en termes de survie sans progression (2^{ème} critère secondaire hiérarchisé), impliquant un arrêt de l'analyse hiérarchisée. Les résultats de survie globale postérieurs à cette analyse sont considérés comme exploratoires. A noter que les médianes de survie globale dans chaque groupe n'étaient pas atteintes.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude COLUMBA à l'aide du questionnaire CTSQ, visant à évaluer la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement et de comparer les voies d'administration IV et SC. S'agissant d'une étude en ouvert et d'une analyse exploratoire sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être faite sur ce critère.

Le laboratoire a également soumis les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude PLEIADES), visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du daratumumab SC en association avec différents protocoles thérapeutiques du myélome multiple, chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires. Au total, 199 patients ont été répartis en 3 cohortes :

- nouvellement diagnostiqués et inéligibles à la greffe : daratumumab en association au bortézomib, au melphalan, et à la prednisone (D-VMP) pendant 9 cycles de traitement (N=67) ;

- nouvellement diagnostiqués et éligibles à la greffe : daratumumab en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (D-VRd) utilisés pendant 4 cycles de traitement (N=67) ;
- en rechute ou réfractaires (diagnostiqués depuis 3 ans) : daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (D-Rd) jusqu'à progression de la maladie (N=65).

Dans les groupes traités par les protocoles D-VMP et D-Rd, le critère de jugement principal était le taux de réponse globale et a été de 88 et 91 %, respectivement. Dans le groupe D-VRd, le taux de très bonne réponse partielle ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète) a été de 72 % (critère de jugement principal).

► Tolérance

Les événements indésirables principaux de l'étude COLUMBA (fréquence ≥ 10 % dans un des 2 groupes) ont été pour la forme SC versus IV : les anémies (26 % versus 23 %), neutropénies (19 % versus 14 %), thrombocytopénies (19 % dans les 2 groupes), diarrhées (15 % versus 11 %), infections des voies respiratoires supérieures (14 % versus 10 %), fièvre (13 % dans les 2 groupes), fatigue (11 % dans les 2 groupes), douleur dorsale (10 % versus 12 %), nausée (8 % versus 11 %), toux (9 % versus 13 %). Les frissons (6 % versus 12 %) et la dyspnée (5 % versus 11 %) ont été deux fois plus nombreuses avec la forme IV.

Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés étaient les cytopénies, notamment les neutropénies, plus nombreuses dans le groupe SC (13 % versus 8 %), les thrombocytopénies (14 % dans chaque groupe), les anémies (13 % dans le groupe SC versus 14 % dans le groupe IV) ainsi que les hypertensions, moins nombreuses dans le groupe SC (3 % versus 6 %).

La fréquence des EI graves a été similaire entre les groupes (30 % dans le groupe SC et 26 % dans le groupe IV). Il s'agissait principalement des infections (respectivement 10 % et 13 %) et des pneumonies (respectivement 3 % et 4 %). Respectivement 5 % et 6 % des patients sont décédés en raison d'un EI (détérioration de l'état général, un choc septique, un sepsis, une insuffisance respiratoire et une insuffisance cardiaque).

Un profil de tolérance similaire a été retrouvé dans l'étude PLEIADES.

► Discussion

La non-infériorité de l'administration de daratumumab par voie SC en monothérapie a été démontrée par rapport à l'administration par voie IV en termes de taux de réponse globale (critère de jugement intermédiaire non directement pertinent pour le patient, mais ayant soutenu l'octroi de l'AMM pour la forme SC sur la base des données déjà disponibles pour la forme IV), dans une étude en ouvert chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire.

Aucune différence significative entre les deux groupes en termes de survie sans progression et de survie globale n'a été démontrée chez ces patients.

Cette étude a montré un profil de tolérance similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors de la supériorité de la voie SC versus la voie IV en termes de réactions liées à la perfusion.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le choix des marges de non-infériorité est peu étayé (estimation ponctuelle), avec des marges larges pouvant favoriser la non-infériorité et basées sur des rapports (risque relatif pour le taux de réponse globale et rapport des moyennes pour le critère pharmacocinétique),
- la démonstration de la non-infériorité de daratumumab en monothérapie ne correspond plus à son utilisation, ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique actuelle,
- l'analyse du critère pharmacocinétique (co-critère principal) a été réalisée sur seulement 57 % des patients randomisés (biais de sélection ne pouvant être écarté) et avec un risque alpha unilatéral consenti de 5 % favorisant le rejet de l'hypothèse nulle,

La Commission regrette :

- l'absence de données avec la forme SC dans les autres indications, en association à différents protocoles dans le traitement du myélome multiple chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires,
- l'absence de données robustes de qualité de vie avec la voie SC par rapport à la voie IV, chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire, et de l'absence de données permettant de démontrer l'intérêt supplémentaire de cette voie avec une durée d'administration plus courte versus la voie IV (3 à 5 min versus 3h à 7h),

Compte tenu de ces éléments, il n'est pas attendu d'impact de DARZALEX (daratumumab) 1800 mg, solution injectable par voie sous cutanée, sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

Un impact sur l'organisation des soins est attendu compte tenu du court temps d'administration de la voie SC (moins de 5 min) par rapport à la voie IV (plusieurs heures), mais peut fluctuer selon les protocoles associés à DARZALEX (daratumumab), et n'est à ce jour pas démontré faute de données.

En conséquence, DARZALEX 1800 mg, solution injectable par voie sous cutanée (daratumumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

07.5 Programme d'études

DARZALEX SC (daratumumab) est actuellement évalué dans 6 études de phase III actuellement en cours (cf. Tableau 3). Cinq d'entre elles sont susceptibles de donner lieu à de nouvelles demandes d'extension d'indication.

Tableau 3 : DARZALEX SC - Etudes de phase 3 actuellement en cours

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Dates estimatives de disponibilité des résultats
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients éligibles à la greffe				
MMY3014 PERSEUS	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi d'un entretien par daratumumab + lénalidomide <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi d'un entretien par lénalidomide	Patients en première 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	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple ayant reçu une greffe	AI : 2021 AF : 2024
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients éligibles à la greffe				
MMY3019 CEPHEUS	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	Patients en première 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	Patients présentant un myélome multiple indolent à haut risque	AI : 2022 AF : 2025
Myélome multiple en rechute				
MMY3013 APOLLO	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> pomalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur	AI : 2021 AF : 2024

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Dates estimatives de disponibilité des résultats
MMY3012 COLUMBA	Phase 3, ouverte, comparative, non-infériorité	Daratumumab SC <i>versus</i> daratumumab IV	Patients en rechute ou réfractaires ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur	Résultats disponibles

08 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.^{10,11}

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.¹⁰

Chez les patients inéligibles à une ACSP^{1,2} (en raison de leur âge, leurs comorbidités ou leur état général), deux protocoles différents à base de daratumumab disposent désormais d'une AMM :

- D-VMP associant DARZALEX (daratumumab) jusqu'à progression au protocole VMP administré pour une durée fixe (bortézomib, melphalan et prednisone),
- et D-Rd associant DARZALEX (daratumumab), au légalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) jusqu'à progression de la maladie.

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.

Chez les patients éligibles à une ACSP³, compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, le protocole D-VTd est un traitement de première intention en induction (4 cycles sur 16 semaines) et consolidation (2 cycles sur 8 semaines) chez les patients non préalablement traités et éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de données comparatives entre les deux protocoles d'induction et de consolidation, la place du protocole D-VTd par rapport au protocole VRd (bortézomib, légalidomide, dexaméthasone), n'est pas connue. De plus, la Commission rappelle qu'à ce jour, DARZALEX (daratumumab) n'a pas d'AMM en association au protocole VRd et qu'une étude est en cours pour étudier la pertinence de cette stratégie (cf. étude Perseus).

En 2^{ème} ligne du myélome multiple, DARZALEX (daratumumab) en association à une bithérapie par légalidomide/dexaméthasone ou par bortézomib/dexaméthasone peut également être utilisé chez les patients en rechute ou réfractaire à un traitement de 1^{ère} ligne.⁴

A partir de la 3^{ème} ligne, la place de DARZALEX (daratumumab) en monothérapie reste à définir, faute de comparaison aux autres traitements disponibles à ce stade de la stratégie. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce du daratumumab en association en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.⁵

Place de DARZALEX SC (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard de l'étude de non-infériorité de la voie sous cutanée de DARZALEX (daratumumab) par rapport à sa perfusion lente démontrée en monothérapie dans une étude ayant inclus des patients avec myélome en rechute ou réfractaire, et de l'absence de données robustes en première ligne de traitement, la place de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) est identique à celle de DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple, utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. A partir de la 3^{ème} ligne, sa place en monothérapie reste à définir, faute de comparaison aux autres traitements disponibles à ce stade de la stratégie. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce du daratumumab en association en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

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, a été observé chez les patients traités par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des études cliniques et 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.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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) est important dans l'ensemble de ses indications.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (daratumumab) (cf. chapitre 05. Comparateurs cliniquement pertinents).
- ▶ DARZALEX (daratumumab) est un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. Sa place à partir de la 3^{ème} ligne en monothérapie reste à définir, faute de comparaison aux autres traitements disponibles à ce stade de la stratégie (cf. chapitre 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple,
- de sa prévalence et son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} ligne,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport à DARZALEX (daratumumab) par voie IV,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie du patient, en raison de données peu robustes ou non disponibles sur la qualité de vie selon l'indication, et malgré un schéma d'administration en sous cutané par rapport à une perfusion IV et une réduction de la fréquence des réactions liées à la perfusion (13 % versus 35 % avec la voie IV),
- de l'impact attendu sur l'organisation des soins compte tenu du court temps d'administration de la voie SC (moins de 5 min) par rapport à la voie IV (plusieurs heures), mais pouvant fluctuer selon les protocoles associés, et toutefois non démontré faute de données,
- de l'absence de réponse supplémentaire apportée au besoin identifié,

DARZALEX 1800 mg, solution injectable (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 1800 mg, solution injectable (daratumumab), est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab), sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de daratumumab administré en monothérapie par voie sous cutanée par rapport à l'administration par voie IV, en termes de taux de réponse globale et de pharmacocinétique, démontrée dans une étude en ouvert chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire, et des limites méthodologiques soulevées,
- de l'absence de gain démontré en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire et de

l'absence de données sur ces critères dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab),

- **du profil de tolérance similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors de la supériorité de l'administration par voie SC de daratumumab par rapport à l'administration par voie IV en termes de réactions liées à la perfusion, démontrée dans cette même étude,**
- **de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire faute de données robustes, et de l'absence des données sur ce critère dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab), et malgré un schéma d'administration en sous-cutané par rapport à une perfusion IV,**

la commission de la Transparence considère que DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

09.3 Population cible

La population cible de DARZALEX 1800 mg, solution injectable par voie sous cutanée (daratumumab) dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué ou en rechute ou réfractaire est identique à celle de DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (daratumumab).

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 2018.¹⁴

Le pourcentage de patients asymptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %.^{15,16} Le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 353 et 4 626. Ce nombre inclut les patients éligibles et non éligibles à une autogreffe.

Considérant que :

- les patients ne recevant pas le daratumumab en 1^{ère} ligne seront éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne à base de daratumumab et que le recours à un traitement de 2^{ème} ligne concerne environ 70 % des patients, la population cible incidente de DARZALEX (daratumumab) serait au maximum de 3 047 à 3 238 patients par an en deuxième ligne, sans pouvoir estimer la part réelle de patients non traités par DARZALEX (daratumumab) en 1^{ère} ligne et donc éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne,¹⁷
- la probabilité de recevoir le daratumumab au-delà de la 2^{ème} ligne est considérée très faible compte tenu de la place du daratumumab dans la stratégie thérapeutique, la population-cible de DARZALEX dans cette indication étant vraisemblablement restreinte et difficilement quantifiable,¹⁸

la population cible de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) peut être estimée au maximum à 7 900 patients, dans l'ensemble des indications de l'AMM.

¹⁴ 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)

¹⁵ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

¹⁶ 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

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence de DARZALEX en date du 21/02/2018.

¹⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence de DARZALEX en date du 22/11/2017.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>DARZALEX 1800 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon de 15 mL (CIP : 34009 302 122 0 2)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/06/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 17 juillet 2013 ; désignation maintenue en décembre 2019), Médicament soumis à prescription hospitalière, Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. La première administration doit être réalisée en milieu hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC24