

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
20 OCTOBRE 2021

daratumumab
DARZALEX 1800 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutiques en 2^{ème} ligne chez les patients ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide.

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone en 3^{ème} ligne et plus chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus de traitement tels que : le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide

(IMNOVID), toujours en association. En première rechute, le choix entre ces traitements doit prendre en compte le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMID. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMID, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMID et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Place du médicament

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du protocole DPd, associant DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone, administré jusqu'à progression, par rapport à l'association Pd (pomalidomide + dexaméthasone), comparateur cliniquement pertinent uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, l'association DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3^{ème} ligne et plus. En 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un IP et qui sont réfractaires au lénalidomide, le protocole DPd est une option de traitement.

Sa place par rapport aux autres protocoles disponibles à ce niveau de la stratégie thérapeutique, notamment le protocole associant SARCLISA (isatuximab) à Pd, ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives robuste.

Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude APOLLO de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure, la Commission ne recommande pas l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients prétraités. 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.

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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	DARZALEX est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement. ¹
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Pd), dans l'étude APOLLO menée chez des patients atteints de myélome multiple à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (dont 89 % en 3^{ème} ligne et plus), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian jugé cliniquement pertinent de + 5,5 mois (HR = 0,63 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,85] ; p = 0,0018) après un suivi médian de 16,9 mois, - et du profil de tolérance de cette association, cohérent avec celui observé dans les autres indications du daratumumab et avec les autres anticorps anti-CD38, marqué notamment par des infections et des neutropénies fébriles, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le caractère non optimal en 2^{ème} ligne du comparateur utilisé dans l'étude APOLLO (protocole Pd), indiqué chez des patients ayant reçu précédemment deux traitements antérieurs incluant du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome ; - l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans une analyse intermédiaire ; - et l'absence de données robustes sur la qualité de vie <p>la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Pd) dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p> <p>En l'absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents utilisés en 2^{ème} ligne de traitement, la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et qui sont réfractaire au lénalidomide.</p>
ISP	DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la démonstration de la supériorité du protocole DPd, associant DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone, administré jusqu'à progression, par rapport à l'association Pd (pomalidomide + dexaméthasone), comparateur cliniquement pertinent uniquement à partir de la 3 ^{ème} ligne de traitement, en termes de survie sans progression et dans l'attente des

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM. Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir « *en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement* », la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM.

résultats finaux en termes de survie globale, l'association DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3^{ème} ligne et plus. En 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un IP et qui sont réfractaires au lénalidomide, le protocole DPd est une option de traitement.

Sa place par rapport aux autres protocoles disponibles à ce niveau de la stratégie thérapeutique, notamment le protocole associant SARCLISA (isatuximab) à Pd, ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives robuste.

Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude APOLLO de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure, la Commission ne recommande pas l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients prétraités. 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.

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.

Population cible

La population cible incidente est estimée à un maximum de **3 240 patients par an.**

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **DARZALEX (daratumumab) 1 800 mg, solution injectable**, relative à son extension d'indication obtenue le 21 juin 2021 « *en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients « *ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement* », soit uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement. Conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

Pour rappel, le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ. Il est le premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur transmembranaire CD38, exprimé en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple.

La spécialité DARZALEX (daratumumab) est actuellement disponible en formulation intraveineuse (DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion) et en formulation sous-cutanée (DARZALEX 1 800 mg, solution injectable) faisant l'objet du présent avis.

La formulation IV, DARZALEX (daratumumab) 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, a été évaluée par la Commission de la Transparence à plusieurs reprises :

- dans le traitement du myélome multiple chez les patients nouvellement diagnostiqués (1^{ère} ligne) :
 - o en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches (SMR important, ASMR III, avis du 17/04/2019 et du 22/04/2020),²
 - o en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches (SMR important, ASMR IV, avis du 22/04/2020),³
 - o en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches (SMR important, ASMR IV, avis du 22/04/2020),⁴
- et dans le traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire :
 - o 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),⁵
 - o 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).⁶

La formulation SC, DARZALEX (daratumumab) 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

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 17/04/2019 et du 22/04/2020 relatif à DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association au bortézomib, melphalan et prednisone.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22/04/2020 relatif à DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22/04/2020 relatif à DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone.

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21/02/2018 relatif à DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en association avec le bortézomib ou le lénalidomide et la dexaméthasone.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22/11/2017 relatif à DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en monothérapie.

de la forme IV déjà disponible. Dans son avis du 22 juillet 2020, la Commission de la Transparence a considéré que son SMR dans l'ensemble de ces indications était important et qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la formulation IV.⁷

02 INDICATIONS

« Myélome multiple

DARZALEX est indiqué :

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisonne 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 association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement (voir rubrique 5.1 [du RCP]) ;**
- 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.

Amylose AL

DARZALEX est indiqué en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. »

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.

DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé, et **la première dose doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.**

Il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que la formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) et la dose appropriées sont administrées au patient conformément à la prescription.

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.**

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/07/2020 relatif à DARZALEX 1800, solution injectable.

Une médication pré et post-injection doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associé au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », et la rubrique 4.4 [du RCP] [...].

Posologie

Myélome multiple

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

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 le calendrier d'administration suivant présenté dans le Tableau 1 [du RCP].

Tableau 1 [du RCP] : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd), le pomalidomide et la dexaméthasone (Pd) (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.

La dexaméthasone doit être administrée à 40 mg/semaine (ou une dose réduite de 20 mg/ semaine pour les patients > 75 ans).

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 [du RCP] et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

[...]

Médicaments concomitants recommandés

Pré-médication

Afin de réduire le risque de RLP, une prémédication (par voie orale ou intraveineuse) doit être administrée à tous les patients 1 à 3 heures avant chaque administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, comme suit :

- Corticoïdes (à durée d'action prolongée ou intermédiaire)
 - Monothérapie :
100 mg de méthylprednisolone ou équivalent. Après la deuxième injection, la dose de corticoïde peut être réduite à 60 mg de méthylprednisolone.
 - En association :
20 mg de dexaméthasone (ou équivalent) avant chaque administration de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée. Si la dexaméthasone fait partie du traitement de l'association, alors la dose de dexaméthasone de l'association servira également de prémédication les jours d'administration de DARZALEX (voir rubrique 5.1).

D'autres schémas spécifiques de corticothérapies de fond (par ex. prednisone) ne doivent pas être pris les jours d'administration de DARZALEX lorsque les patients reçoivent de la dexaméthasone (ou équivalent) en prémédication.

- Antipyrétiques (650 à 1 000 mg de paracétamol).
- Antihistaminique (25 à 50 mg de diphenhydramine ou équivalent, par voie orale ou intraveineuse).

Post-médication

Afin de réduire le risque de RLP retardées, une médication post-injection doit être administrée comme suit :

- Monothérapie :
Un corticoïde oral (20 mg de méthyprednisolone ou dose équivalente d'un corticoïde à durée d'action intermédiaire ou prolongée, selon les pratiques locales) doit être administré le premier et le deuxième jour suivant chaque injection (en débutant le lendemain de l'injection).
- En association :
Envisager l'administration d'une faible dose de méthyprednisolone orale (≤ 20 mg) ou équivalent, le lendemain de l'injection de DARZALEX. Cependant, si un corticoïde spécifique du traitement de fond est administré (par exemple : dexaméthasone, prednisone) le lendemain de l'injection de DARZALEX, une médication post-injection supplémentaire peut ne pas être nécessaire (voir rubrique 5.1 [du RCP]).

Si le patient n'a présenté aucune RLP majeure après les trois premières injections, les corticoïdes post-injection peuvent être interrompus (à l'exclusion de tous les corticoïdes faisant partie d'un traitement de fond).

Par ailleurs, en cas d'antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'administration de traitements post-injection incluant des bronchodilatateurs à courte et longue durée d'action, ainsi que des corticoïdes inhalés devra être envisagée. Après les quatre premières injections, si le patient n'a présenté aucune RLP majeure, ces traitements post-injection inhalés pourront être interrompues à la discrétion du médecin. »

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement des complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liée à une amylose AL. Finalement l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives. Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁸. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an⁹.

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques¹⁰ (atteinte

⁸ 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 <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁹ Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

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

osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{11,12}.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans¹³. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénelidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{2,3,4}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹⁴. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX)⁵, l'ixazomib (NINLARO)¹⁵, le carfilzomib (KYPROLIS)¹⁶ ou le pomalidomide (IMNOVID)¹⁷ en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénelidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au lénelidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne¹⁸. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénelidomide/dexaméthasone (Rd).

KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd¹⁹. Le protocole associant DARZALEX (daratumumab) à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (KdD) a récemment intégré la stratégie thérapeutique, avec une démonstration de supériorité de KdD en termes de survie sans progression par rapport à Kd²⁰.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénelidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures²¹.

¹¹ Dimopoulos MA, Moreau P et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 309-322.

¹² National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4. 2021. December 2020.

¹³ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008 ; 111 : 2521-6

¹⁴ Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5/07/2017 et du 21/02/2018 relatif à NINLARO en association avec le lénelidomide et la dexaméthasone.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 relatif à KYPROLIS en association avec le lénelidomide et la dexaméthasone.

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone.

¹⁸ Moreau P, Kumar S, San Miguel J. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol 2021; 22: e105-18.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 relatif à KYPROLIS en association à la dexaméthasone seule.

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021 relatif à KYPROLIS en association au daratumumab et à la dexaméthasone.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 relatif à IMNOVID en association à la dexaméthasone.

FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD²².

DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD⁶, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD², réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

Récemment SARCLISA (isatuximab), un nouvel anticorps anti-CD38 a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP²³.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

BLENREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement²⁴.

Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple, le besoin est partiellement couvert chez les patients en rechute ou réfractaire après au moins un traitement antérieur. Disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

²² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/07/2016 relatif à FARYDAK en association au bortézomib et à la dexaméthasone.

²³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 relatif à SARCLISA en association au pomalidomide et à la dexaméthasone.

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/12/2020 relatif à BLENREP en monothérapie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DARZALEX (daratumumab) par voie sous-cutanée, en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, sont les autres médicaments utilisés dans le cadre de protocole, ou toute autre thérapeutique, utilisés chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et réfractaire au lénalidomide (2^{ème} ligne) ainsi que chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et ayant progressé pendant ou après la dernière ligne de traitement (3^{ème} ligne et plus).

05.1 Médicaments

5.1.1 En 2^{ème} ligne chez les patients ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et étant réfractaires au lénalidomide

Les médicaments qui disposent d'une AMM et utilisés en pratique clinique à ce stade de la stratégie sont :

- Le bortézomib (VELCADE) seul ou en association à la dexaméthasone (protocole Vd) ;
- Le carfilzomib (KYPROLIS) en association avec la dexaméthasone (protocole Kd) ;
- Le carfilzomib (KYPROLIS) en association au daratumumab et à la dexaméthasone (protocole KdD) ;
- Le daratumumab (DARZALEX), par voie IV ou SC, en association au bortézomib (VELCADE) et à la dexaméthasone (protocole DVd) ;
- Le pomalidomide (IMNOVID) en association au bortézomib (VELCADE) et à la dexaméthasone (protocole PVd).

A noter que d'autres protocoles à base de lénalidomide sont également indiqués et utilisés à partir de la 2^{ème} ligne (carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone ; ixazomib-lénalidomide-dexaméthasone ; daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone). Néanmoins, s'agissant des patients réfractaires au lénalidomide, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone.

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> <i>Et génériques</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	02/03/2016 (réévaluation)	<u>Monothérapie ou association à la dexaméthasone</u> : Important	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3 ^{ème} ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui,	Oui

		multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.			<ul style="list-style-type: none"> - 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>	
				<u>Association à la doxorubicine liposomale pégylée :</u> Insuffisant	NA	Non
KYPROLIS (carfilzomib) Amgen SAS	Non	<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	<p>Compte tenu :</p> <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 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %, <p>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.</p>	Oui
		<u>En association au daratumumab et à la dexaméthasone</u> est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	5 mai 2021 (extension d'indication)	Important	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de supériorité du protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à la dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression dans 	Non

					<p>l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent,</p> <ul style="list-style-type: none"> - mais l'impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de KYPROLIS (carfilzomib), en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR : <ul style="list-style-type: none"> * qui comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les deux groupes de traitement, * et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone, <p>la Commission considère par défaut que KYPROLIS, en association à DARZALEX et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie.</p>	
<p>DARZALEX IV (daratumumab) <i>Janssen-Cilag</i></p>	Oui	<p><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.</p>	21/02/2018 (Inscription)	Important	<p>Compte tenu :</p> <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, <p>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.</p>	Oui
<p>IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i></p>	Non	<p><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.</p>	19/02/2020 (Inscription)	Important	<p>Compte tenu de :</p> <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, <p>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.</p>	Oui

A noter que la spécialité KYPROLIS (carfilzomib) en association au daratumumab et à la dexaméthasone (AMM du 17/12//2020) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude APOLLO évaluant l'association de DARZALEX (daratumumab) par voie SC au pomalidomide et à la dexaméthasone

(date de début des inclusions : 14 juin 2017), de même que la trithérapie associant IMNOVID (pomalidomide) au bortézomib et à la dexaméthasone (AMM du 13/05/2019). Compte tenu de développements concomitants, il n'est pas attendu de données comparatives directes à ces protocoles dans le présent dossier.

A noter également que le bortézomib (VELCADE) dispose d'une AMM depuis le 18/12/2013 en association à la doxorubicine liposomale pégylée chez les 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. Néanmoins, dans son avis de réévaluation du 02/03/2016, la Commission a considéré que le SMR de cette association était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Il ne s'agit donc pas d'un comparateur cliniquement pertinent de DARZALEX (daratumumab) dans le cadre de cette association au pomalidomide et à la dexaméthasone.

La spécialité EMPLICITI (élotuzumab) dispose d'une AMM européenne depuis le 11/05/2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement, et a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 « en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. ». Cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire Bristol-Myers Squibb dans ces indications. Elle est néanmoins retenue comme un CCP de DARZALEX (daratumumab), en 2^{ème} ligne de traitement en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, sous réserve des conclusions de la Commission si une demande de remboursement était sollicitée.

Enfin, la spécialité SARCLISA (isatuximab) qui dispose d'une AMM depuis le 30/05/2020 en 3^{ème} ligne et plus en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (cf. tableau ci-dessous), a obtenu une extension d'indication le 15/04/2021 « en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur » soit à partir de la 2^{ème} ligne de traitement. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication dans l'attente de l'évaluation en cours de la CT et sous réserve de ses conclusions.

5.1.2 En 3^{ème} ligne et plus chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et ayant progressé pendant ou après la dernière ligne de traitement

Les médicaments ayant une AMM et utilisés en pratique clinique à ce stade de la stratégie sont :

- Le pomalidomide (IMNOVID) en association avec la dexaméthasone (protocole Pd) ;
- Le daratumumab (DARZALEX), par voie IV ou SC, en monothérapie ;
- L'isatuximab (SARCLISA) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole Isa-Pd)
- Le panobinostat (FARYDAK) en association au bortézomib (VELCADE) et à la dexaméthasone (protocole VdF), pour lequel la CT a précisé qu'il s'agissait d'un traitement de dernier recours ;

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
FARYDAK (panobinostat) Novartis Pharma	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) Celgene	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.	19/02/2020 (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) Janssen-Cilag	Oui	<u>En monothérapie</u> , pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur	22/11/2017 (inscription)	important	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 troisième ligne, 	Oui

		du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.			la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	
SARCLISA (isatuximab) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	<u>En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone</u> pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	18 novembre 2020 (inscription)	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (Pd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de + 5 mois (HR = 0,596 ; IC95 % [0,436- 0,814]), après un suivi médian de 11,6 mois, jugé cliniquement pertinent, - et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles, <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans deux analyses intermédiaires en l'attente de l'analyse finale de la survie globale, - et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que SARCLISA (isatuximab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p>	Oui (accès précoce)

A noter que la spécialité SARCLISA (isatuximab) (AMM du 30/05/2020) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude APOLLO évaluant l'association de DARZALEX (daratumumab) par voie SC au pomalidomide et à la dexaméthasone (date de début des inclusions : 14 juin 2017). Compte tenu de développements concomitants, il n'est pas attendu de données comparatives directes à ce protocole dans le présent dossier.

Enfin, d'autres traitements sont indiqués dans le myélome multiple mais ne sont pas considérés comme des CCP :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) est indiquée chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement (cf. avis de la CT du 16 décembre 2020²⁴). Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (BLENREP est indiqué chez les patients réfractaires à un anti-CD38), ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) dans l'indication examinée.

- La spécialité NEXPOVIO (selinexor) dispose d'une AMM conditionnelle depuis le 26 mars 2021 dans l'indication « en association à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs, et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps anti-CD38 et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement ». Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (NEXPOVIO est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38), ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) dans l'indication examinée.
- La spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel), premier médicament à base de cellules CAR-T développé dans le myélome multiple, a obtenu une AMM le 18/08/2021 dans « le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » (en cours d'évaluation par la Commission à la date du présent avis). Cette spécialité est disponible en ATU de cohorte depuis le 03/05/2021. Cependant ABECMA (idecabtagene vicleucel) ne se situe pas au même stade de la stratégie thérapeutique (ABECMA est indiqué chez les patients ayant reçu un anti CD38). Au total ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication examinée.
- les spécialités à base de dexaméthasone orale (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute^{25,26}. Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

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.

²⁵ Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007; 110: 3557-3560.

²⁶ Weber D, Dimopoulos M, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 ; 357 :2133-42.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX (daratumumab) par voie SC en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, sont les thérapeutiques citées ci-dessus, à savoir :

- **En 2^{ème} ligne chez les patients ayant reçu un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et réfractaires au lénalidomide :**
 - Le bortézomib (VELCADE) seul ou en association à la dexaméthasone (protocole Vd) ;
 - Le carfilzomib (KYPROLIS) en association à la dexaméthasone (protocole Kd) ;
 - Le carfilzomib (KYPROLIS) en association au daratumumab et à la dexaméthasone (protocole DKd) ayant fait l'objet d'un développement concomitant ;
 - Le daratumumab (DARZALEX) en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole DVd) ;
 - Le pomalidomide (IMNOVID) en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole PVd) ayant fait l'objet d'un développement concomitant ;
 - L'élotuzumab (EMPLICITI) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole Elo-Pd), non évalué par la CT ;
 - L'isatuximab (SARCLISA) en association au carfilzomib et à la dexaméthasone (protocole Isa-Kd) ayant fait l'objet d'un développement concomitant et en cours d'évaluation par la CT ;
 - l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **En 3^{ème} ligne et plus chez les patients ayant reçu un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et ayant progressé pendant ou après la dernière ligne de traitement :**
 - Le panobinostat (FARYDAK) en association au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole VdF) ;
 - Le pomalidomide (IMNOVID) en association à la dexaméthasone (protocole Pd) ;
 - Le daratumumab (DARZALEX) en monothérapie ;
 - L'isatuximab (SARCLISA) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole Isa-Pd) ayant fait l'objet d'un développement concomitant ;
 - Les soins de support.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité DARZALEX (daratumumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint à la 3^{ème} ligne de traitement: « *DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la prise en charge est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

07.1 DARZALEX 1 800 mg, solution injectable (formulation SC)

Date de l'avis (motif de la demande)	22/07/2020 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué : <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
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> <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.</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)	Compte tenu : <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>
Etudes demandées	Sans objet.

07.2 DARZALEX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (formulation IV)

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 3ème ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en seconde ligne de daratumumab dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II ; - de l'absence de données comparatives notamment <i>versus</i> le pomalidomide en troisième ligne ; la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/02/2018 (Extension d'indication)
Indication	DARZALEX est indiqué en association avec le lénalidomide et 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 deuxième ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse ; - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie ; la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.
Etudes demandées	Sans objet.

Date de l'avis (motif de la demande)	17/04/2019 (Extension d'indication)
Indication	DARZALEX est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches
SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la supériorité du protocole DARZALEX, administré en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV) jusqu'à progression de la maladie par rapport au protocole MPV, D-MPV est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis de l'autre association admise en première ligne chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, le protocole Rd (lénalidomide/dexaméthasone), n'est pas connue. La Commission souligne qu'une étude comparant D-Rd au protocole Rd est en cours et permettra de répondre à cette question.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VMP (comportant le bortézomib, le melphalan et la prednisone) par rapport au protocole VMP 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 DVMP (41,6 % <i>versus</i> 32,5%), avec notamment davantage de pneumonies graves (10,1% <i>versus</i> 3,1%) ; la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole VMP), apporte une

	amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VMP administré seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
Etudes demandées	Sans objet.

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 DVMP 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 bénéfice/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, - 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>
Etudes demandées	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	22/04/2020 (Extension d'indication)
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	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>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 bénéfice/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 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>
Etudes demandées	<p>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.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	22/04/2020 (Extension d'indication)
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, lénalidomide, 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</p>

	voies respiratoires (y compris à germes opportunistes) parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux. Dans la mesure où 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.
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>
Etudes demandées	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) dans l'extension d'indication faisant l'objet du présent avis repose principalement sur les résultats de l'étude APOLLO, une étude de phase III, randomisée, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du daratumumab associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole DPd) par rapport au pomalidomide + dexaméthasone seuls (protocole Pd) chez des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (cf. rubriques 08.1 et 08.3 du présent avis)

A noter qu'en raison des développements concomitants, le laboratoire a également réalisé une comparaison indirecte ajustée (MAIC : *matched adjusted indirect comparison*) ayant comparé le protocole DPd au protocole Isa-Pd associant l'isatuximab au pomalidomide et à la dexaméthasone (cf. rubrique 08.4 du présent avis).

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Etude APOLLO

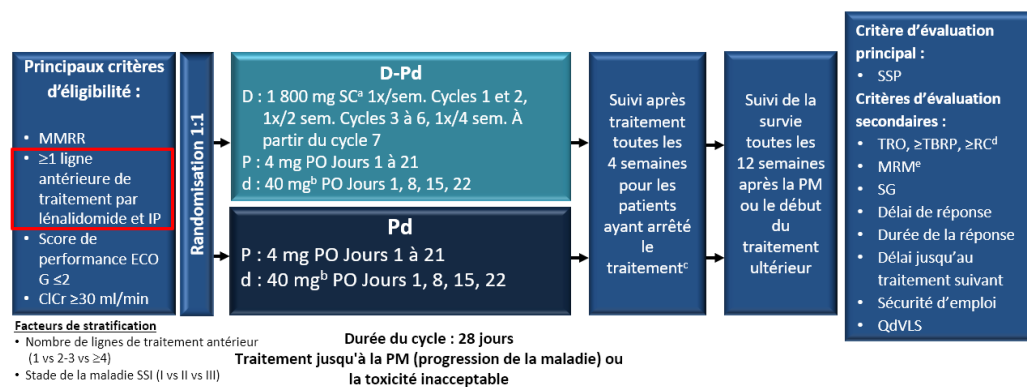
8.1.1.1 Méthode

Références	Etude APOLLO (MMY3013) <i>A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy With Both Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: The APOLLO Study</i> ²⁷
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03180736
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du daratumumab en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (DPd) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone (Pd) chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP).
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, européenne, randomisée, contrôlée versus pomalidomide + dexaméthasone, menée en ouvert et en groupe parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 14 juin 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 juillet 2020
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 48 centres dans 12 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 28 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 ans ou plus,- Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes :<ul style="list-style-type: none">o Myélome multiple à IgG : immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 1,0$ g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ouo Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 0,5$ g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ouo 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,- Patients ayant reçu un traitement antérieur par un protocole associant du lénalidomide et un IP et ayant présenté une réponse à un traitement antérieur,- Patients avec une progression documentée de la maladie au cours du traitement antérieur ou après l'arrêt du traitement antérieur,- Pour les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne de traitement antérieur : progression au cours du traitement par le lénalidomide et un IP ou dans les 60 jours suivant la fin du traitement (patients réfractaires au lénalidomide),- Indice de performance <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) ≤ 2,- Pour les patients présentant des événements indésirables (EI) résultant d'un traitement antérieur, les EI devaient être résolus ou stabilisés à grade ≤ 1.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Traitement antérieur par un anticorps monoclonal anti-CD38,- Exposition antérieure au pomalidomide,- Antécédents de traitement pour le myélome multiple dans les 2 semaines ou 5 demi-vies précédant la randomisation, à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours),- Antécédents d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 12 semaines précédant C1D1,- Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 3 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, des carcinomes in situ du col de l'utérus ou du sein, ou tout autre lésion non-invasive avec un risque minimal de rechute dans les 3 ans,- Signes cliniques de localisations méningées du myélome multiple,- Bronchopneumopathie chronique obstructive avec un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) $< 50\%$ de la valeur théorique,

²⁷ Dimopoulos et al., Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial; *The Lancet Oncol* 2021; 22: 801–12

- Diagnostic de leucémie à plasmocytes ou syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et altérations cutanées), maladie de Waldenström ou d'amylose,
- Affections concomitantes cliniquement significatives,
- Intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant la randomisation, ou patients pas totalement rétablis d'une intervention, ou planification d'une intervention au cours de l'étude ou dans les 2 semaines suivant l'administration de la dernière dose de traitement à l'étude,
- Neuropathie périphérique de grade ≥ 2 ou antécédent de rash de grade ≥ 3 au cours du traitement antérieur.

Schéma de l'étude



Après une phase de sélection de 21 jours maximum, les patients qui remplissaient les critères de sélection établis a priori et décrits ci-dessus ont été randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir le protocole DPd ou le protocole Pd (voir posologie et schéma d'administration ci-dessus).

Dans chacun des deux groupes, les patients étaient traités jusqu'à une progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Des visites étaient programmées aux jours 1, 8, 15 et 22 pendant les 2 premiers cycles de traitement, aux jours 1 et 15 de chaque cycles aux cycles 3 à 6 puis au jour 1 de chaque cycle à partir du 7^{ème} cycle de traitement.

Les patients ayant arrêté le traitement (pour des raisons autres que le décès, la progression de la maladie, les perdus de vues ou le retrait du consentement) étaient suivis toutes les 4 semaines. En cas de progression de la maladie ou de l'initiation d'un traitement ultérieur, les patients étaient suivis toutes les 12 semaine pour l'évaluation de la survie.

Randomisation

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1.
 La randomisation était centralisée (IWRS) et stratifiée selon le nombre de lignes de traitement antérieur reçues (1, 2-3 ou ≥ 4) et le stade ISS (I, II ou III) à l'inclusion.

Traitements étudiés

- Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :
- **Groupe DPd :**
 - o **Daratumumab** : 16mg/kg par voie intraveineuse (IV) ou 1 800 mg quel que soit le poids par voie sous-cutanée (SC)*, 1 fois par semaine pendant les 2 premiers cycles (cycles de 4 semaines : J1=J28) puis toutes les 2 semaines aux cycles 3 à 6 puis toutes les 4 semaines les cycles suivants.
 - o **Pomalidomide** : 4 mg par voie orale, 1 fois par jour, les jours 1 à 21 de chaque cycle (J1=J28)
 - o **Dexaméthasone** : 40 mg par voie orale, 1 fois par semaine (ou 20 mg par semaine si patients ≥ 75 ans)
 - **Groupe Pd :**
 - o **Pomalidomide** : 4 mg par voie orale, 1 fois par jour, les jours 1 à 21 de chaque cycle (J1=J28)
 - o **Dexaméthasone** : 40 mg par voie orale, 1 fois par semaine (ou 20 mg par semaine si patients ≥ 75 ans)

*A noter qu'à l'initiation de l'étude, le traitement à l'étude était le daratumumab par voie IV. Le daratumumab SC a été introduit par l'amendement n°1 (cf. ci-dessous). Tous les patients inclus après cet amendement ont été traités par daratumumab SC. Les patients ayant initié le traitement par daratumumab IV avaient le choix de continuer ou de passer à la voie SC à partir du cycle 3.

	<p>Les traitements étaient poursuivis jusqu'à une progression de la maladie, toxicité inacceptable ou fin de l'étude. En cas d'intolérance, des réductions de dose ou des interruptions de traitement pouvaient être mises en œuvre.</p> <p>Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients 1 heure avant chaque perfusion de daratumumab (dexaméthasone à la dose de 20 mg IV ou per os (PO) + paracétamol 650-1000 mg IV ou PO + diphenhydramine 25-50 mg IV ou PO +/- montelukast 10 mg PO).</p> <p>Un traitement post-perfusion était également prévu chez les patients à risque de complications respiratoires (antihistaminiques, adrénérgiques inhalés et autres traitements systémiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires notamment).</p> <p>Pendant toute la durée de l'étude, les traitements concomitants du myélome multiple étaient autorisés (par ex. prévention des thromboses veineuses profondes, traitement par bisphosphonates, prévention des infections et réactivation du zona, traitement du syndrome de lyse tumorale...).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression (SSP), évaluée par un algorithme et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères de l'IMWG*) ou le décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p><i>* La définition des types de réponses et la progression de la maladie selon l'IMWG (2016) est disponible en Annexe 1</i></p>
<p>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> (dans l'ordre de la séquence hiérarchique prévue au protocole) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse globale (TRG), et définie comme le pourcentage de patients en TRG (réponses complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle), évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG*, - Taux de très bonne réponse partielle (TBRP), défini comme la proportion de patients présentant une TBRP ou mieux (réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle), évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG*. - Taux de réponse complète (RC), défini comme la proportion de patients présentant au moins une RC (réponse complète stringente et réponse complète), évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG*, - Taux de maladie résiduelle minimale (MRD, <i>Minimal Residual Disease</i>), défini comme la proportion de patients en RC et présentant une valeur de cellules tumorales résiduelles négative au seuil de 10^{-5}, - Survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p><i>* La définition des types de réponses et de la progression de la maladie selon l'IMWG (2016) est disponible en Annexe 1.</i></p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires (sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse, définie comme le délai entre la date d'obtention initiale d'une réponse (RP ou mieux) et la date de première progression de la maladie (selon les critères du IMWG), ou du décès dû à la progression de la maladie ; - Délai d'obtention d'une réponse, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une première réponse (RP ou mieux) ; - Délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement, défini comme le délai entre la date de randomisation et l'initiation du traitement suivant du myélome multiple ; - Médiane de survie sans progression après le traitement suivant (SSP2), définie comme le délai entre la date de randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause après l'instauration du traitement suivant ; - Qualité de vie (échelles EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20 et EQ-5D-5L).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En prenant l'hypothèse d'une diminution de 38 % du risque de progression ou de décès ($HR_{DPd \text{ vs } Pd} = 0,621$) dans le groupe expérimental, et d'un taux de censure de 7 %, 302 patients étaient nécessaires (151 par groupe) pour détecter une différence statistiquement significative entre les groupes au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5</p>

	<p>%, avec une puissance de 90 %. L'analyse principale devait être réalisée après la survenue de 188 événements de progression ou de décès.</p> <p>Ce calcul a également pris en considération l'analyse intermédiaire prévue au protocole afin de détecter la supériorité du groupe DPd par rapport au groupe Pd de manière précoce.</p> <p>L'analyse finale de la survie devait être menée après la survenue de 166 décès (ou 5 ans après la randomisation du dernier patient inclus). Le nombre de sujet nécessaire calculé précédemment devait permettre de détecter une réduction de 34 % (HR = 0,66) du risque de décès en faveur du groupe DPd avec une puissance de 70 % au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses</u></p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue au protocole après la survenue de 113 événements de SSP, soit 60 % du total d'événements attendus pour l'analyse principale. L'analyse principale était prévue après la survenue de 188 événements de SSP (critère de jugement principal).</p> <p>L'analyse finale de la survie globale était prévue après la survenue de 166 décès ou 5 ans après la randomisation du dernier patient inclus</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : ensemble des patients randomisés. Population utilisée pour les analyses des caractéristiques des patients à l'inclusion et les critères d'efficacité. - Population de tolérance : ensemble des patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose de traitement. Population utilisée pour les analyses de tolérance. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>La survie sans progression (SSP - critère de jugement principal) ainsi que le délai jusqu'à progression et la survie globale (critères de jugements secondaires hiérarchisés) ont été analysés à l'aide d'un test du log-rank stratifié, sur la population ITT. Les hazard ratios (et leurs intervalles de confiance à 95 %) ont été estimés par un modèle de régression stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution des survies sans progression dans chaque groupe de traitement, ainsi que les taux de survie sans progression à 12, 24 et 36 mois.</p> <p>Concernant la SSP, les patients ayant débuté un nouveau traitement du myélome multiple, en l'absence de progression de la maladie, ont été censurés à la date de la dernière évaluation précédant le nouveau traitement, les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement ou n'ayant pas progressé à la date de l'analyse ont été censurés à la date de la dernière évaluation, et les patients sans évaluation après la randomisation ont été censurés à la date de celle-ci.</p> <p>Les taux de réponse ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié. Le test exact de Fisher a été utilisé pour vérifier si le taux de négativité du MRD est égal entre les deux groupes de traitement.</p> <p>A noter que les critères de réponse et de SSP ont été évalués selon un algorithme informatisé. Au cours de l'étude, toutes les évaluations, qu'elles soient centralisées ou locales, ont été incorporées dans l'algorithme qui détermine le type de réponse selon les critères de l'IMWG.</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u></p> <p>L'inflation du risque alpha liée aux analyses intermédiaires a été prise en compte par une fonction de dépense alpha selon la méthode de Lan et DeMets qui approxime les limites de O'Brien et Fleming. Pour l'analyse finale de la SSP, le seuil alpha bilatéral ajusté prenant en compte l'analyse intermédiaire devait être égal à 0,0466.</p> <p>Les critères secondaires hiérarchisés ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole décrite ci-dessus, avec un risque alpha unilatéral global de 0,025. Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mise en place concernant les autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires, ainsi que pour les analyses en sous-groupe.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Amendement 1 (13/10/2017) : inclusion de la voie SC du daratumumab et mise à jour des critères IMWG de progression de la maladie.

- **Amendement 2 (03/04/2018)** : mise à jour de stratégie de minimisation du risque de grossesse avec le traitement par pomalidomide et mise à jour des critères d'exclusion pour inclure un test HIV, hépatites, hypersensibilité et vaccination préalable.
- **Amendement 3 (16/10/2020)** : Allègement du suivi des patients toujours sous traitement suite aux résultats positifs de l'analyse principale.

8.1.1.2 Résultats

► Effectifs et suivi

Au total, 304 patients ont été randomisés dans l'étude APOLLO, 151 dans le groupe daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone (DPd) et 153 dans le groupe pomalidomide-dexaméthasone (Pd), constituant la population ITT. Parmi ceux-ci, 5 patients n'ont pas reçu de traitement à l'étude. La population de tolérance était donc constituée de 299 patients, 149 dans le groupe DPd et 150 dans le groupe Pd.

A noter que 7 patients du groupe DPd ont initié le traitement avec du daratumumab par voie IV. Parmi ceux-ci 4 sont passés à la voie SC suite à l'amendement au protocole n°1 et 3 ont arrêté l'étude avant l'amendement.

A la date de l'analyse (21/07/2020), avec un suivi médian de 16,9 mois, 206 patients (68,9 %) avaient arrêté le traitement, 89 (59,7 %) dans le groupe DPd, 117 (78 %) dans le groupe Pd. Parmi les principales raisons de l'arrêt du traitement, on note la progression de la maladie (58,0 % des patients du groupe Pd et 44,3 % du groupe DPd), le décès (4,7 % du groupe Pd vs 6,7 % du groupe DPd) et la non-compliance au traitement (8,0 % du groupe Pd vs 3,4 % du groupe DPd).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques étaient globalement comparables entre les groupes. Les patients étaient majoritairement des hommes (environ 53%), d'âge médian 67 ans (min-max : 35-90) (Tableau 1). Il existait cependant des différences entre les groupes sur le score de performance ECOG à l'inclusion. Plus de patients du groupe Pd avaient un ECOG de 2 (12 % vs 4%) et moins de patients du groupe Pd avaient un ECOG 0 (50 % vs 60 %).

Concernant les caractéristiques de la maladie, le délai médian depuis le début de la maladie était de 4,4 ans et le type de myélome était également comparable entre les groupes. Une majorité de patients avaient un myélome à IgG (56 %), 21 % avaient un myélome à IgA et 18 % environ avaient un myélome à chaînes légères kappa ou lambda. Le score pronostique ISS des patients était strictement comparable entre les groupes, de même que le risque cytogénétique (environ 16 % avaient un délétion 17p et 16,6 % un translocation t(4 ; 14)).

Concernant les antécédents de traitement, conformément aux critères d'inclusion, 100 % des patients avaient précédemment reçu un traitement systémique, le nombre médian de ligne de traitement était de 2 (11% avaient reçu qu'1 ligne de traitement antérieur et 14 % avaient reçu ≥ 4 lignes). Tous les patients avaient précédemment reçu un inhibiteur du protéasome (bortézomib pour 95 % d'entre eux) et 100 % avaient précédemment été traités par lénalidomide. Au total, 100 % des patients avaient reçu une association IP + IMiD dont 95 % avaient reçu l'association bortézomib + lénalidomide. Plus de 3/4 des patients (79 %) étaient réfractaires à un IMiD, 48 % étaient réfractaires à un IP et 42 % étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD. Parmi les patients n'ayant reçu qu'une ligne de traitement antérieure (11,2 %), tous étaient réfractaires au lénalidomide.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude APOLLO

	Groupe Pd (N = 153)	Groupe DPd (N = 151)	Total (N = 304)
Age, ans			
Moyenne (ET)	66,5 (9,70)	65,4 (9,57)	66,0 (9,63)
Médiane (min-max)	68,0 (35 – 90)	67,0 (42 – 86)	67,0 (35 – 90)
< 65, n (%)	60 (39,22)	63 (41,72)	123 (40,46)
65 - <75, n (%)	62 (40,52)	63 (41,72)	125 (41,12)
≥ 75, n (%)	31 (20,26)	25 (16,56)	56 (18,42)
Sexe			

Homme	82 (53,59)	79 (52,32)	161 (52,96)
Femme	71 (46,41)	72 (47,68)	143 (47,04)
IMC			
Moyenne (ET)	27,22 (4,59)	26,9 (4,14)	27,06 (4,37)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	77 (50,33)	91 (60,26)	168 (55,26)
1	57 (37,25)	54 (35,76)	111 (36,51)
2	19 (12,42)	6 (3,97)	25 (8,22)
Clairance rénale, n (%)			
≤ 60mL/min	47 (30,72)	40 (26,49)	87 (28,62)
Type de myélome (immunofixation), n (%)			
IgG	87 (56,86)	83 (54,97)	170 (55,92)
IgA	30 (19,61)	34 (22,52)	64 (21,05)
IgM	1 (0,65)	0	1 (0,33)
IgD	2 (1,31)	2 (1,32)	4 (1,32)
Chaîne légère kappa	20 (13,07)	14 (9,27)	34 (11,18)
Chaîne légère lambda	10 (6,54)	12 (7,95)	22 (7,24)
Biclonale	0	2 (1,32)	2 (0,66)
Immunofixation négative	3 (1,96)	4 (2,65)	7 (2,30)
Délai depuis le diagnostic, ans			
Moyenne (ET)	5,20 (3,546)	5,19 (3,633)	5,20 (3,584)
Médiane (min-max)	4,48 (0,6 ; 20,0)	4,39 (0,5 ; 20,0)	4,41 (0,5 ; 20,0)
Score pronostique ISS, n (%)			
I	69 (45,10)	68 (45,03)	137 (45,07)
II	51 (33,33)	50 (33,11)	101 (33,22)
III	33 (21,57)	33 (21,85)	66 (21,71)
Présence de plasmacytome, n (%)			
oui	8 (5,23)	15 (9,93)	23 (7,657)
Nombre de lésions osseuses, n (%)			
Aucune	38 (24,84)	33 (21,85)	71 (23,36)
1-3	25 (16,35)	24 (15,89)	49 (16,12)
4-10	28 (18,30)	44 (29,14)	72 (23,68)
> 10	62 (40,52)	50 (33,1)	112 (36,84)
Cellules plasmatiques à la biopsie/aspiration ostéomédullaire, n (%)			
< 10 %	34 (22,37)	35 (23,18)	69 (22,77)
10 – 30 %	59 (38,82)	52 (34,44)	111 (36,63)
> 30 %	57 (38,26)	64 (42,38)	123 (40,59)
Anomalies cytogénétiques, n (%)			
Risque standard	73 (67,59)	64 (62,14)	137 (64,93)
Haut risque	35 (32,41)	39 (37,86)	74 (35,07)
del17p	18 (16,67)	16 (15,53)	34 (16,11)
t(4 ;14)	16 (14,81)	19 (18,45)	35 (16,59)
t(14 ;16)	6 (5,56)	7 (6,80)	13 (6,16)
Traitements antérieurs, n (%)			
Type de traitement			
Traitement systémique	153 (100,00)	151 (100,00)	304 (100,00)
Greffe de cellules souches autologues	81 (52,94)	90 (59,60)	171 (56,25)
Radiothérapie	35 (22,88)	36 (23,84)	71 (23,36)
Chirurgie	29 (18,95)	21 (13,91)	50 (16,45)
Nombre de lignes			
1	18 (11,76)	16 (10,60)	34 (11,18)
2-3	113 (73,86)	114 (75,50)	227 (74,67)
≥4	22 (14,38)	21 (13,91)	43 (14,14)
Patients ayant déjà reçu un IP	153 (100,00)	151 (100,00)	304 (100,00)
Bortézomib	146 (95,42)	145 (96,03)	291 (95,72)
Carfilzomib	47 (30,72)	36 (23,84)	83 (27,30)
Patients ayant déjà reçu un IMID	153 (100,00)	151 (100,00)	304 (100,00)
Lénalidomide	153 (100,00)	151 (100,00)	304 (100,00)
Thalidomide	46 (30,07)	43 (28,48)	89 (29,28)
Patients ayant déjà reçu IP+IMID	153 (100,00)	151 (100,00)	304 (100,00)
Bortézomib + lénalidomide	146 (95,42)	145 (96,03)	291 (95,72)
Patients réfractaires aux PI et/ou IMID	132 (86,27)	126 (83,44)	258 (84,87)
IMID	122 (79,74)	119 (78,81)	241 (79,28)
IP	75 (49,02)	71 (47,02)	146 (48,03)
IP et IMID	65 (42,48)	64 (42,38)	129 (42,43)

ET : écart-type ; ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group* ; IMC : indice de masse corporelle ; ISS : *international staging system* ; IP : inhibiteur du protéasome ; IMID : immunomodulateur

► Critères de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme

A la date de l'analyse (21/07/2020), avec un suivi médian de 16,9 mois, 106 événements de SSP étaient survenus dans le groupe Pd (69,3 %) et 84 événements (55,6 %) dans le groupe DPd dont respectivement 94 (61,4 %) et 70 (46,4 %) étaient des progressions de la maladie.

La médiane de survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme était de **12,4 mois dans le groupe DPd et de 6,9 mois dans le groupe Pd, soit une différence de 5,5 mois, statistiquement significative au seuil d'erreur bilatéral alpha de 5 % (HR = 0,63 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,85] ; p = 0,0018 ; degré de significativité prédéfini = 0,0466) (Figure 1).**

A 18 mois, la survie sans progression était de 25,5 % dans le groupe Pd et de 42,1 % dans le groupe DPd.

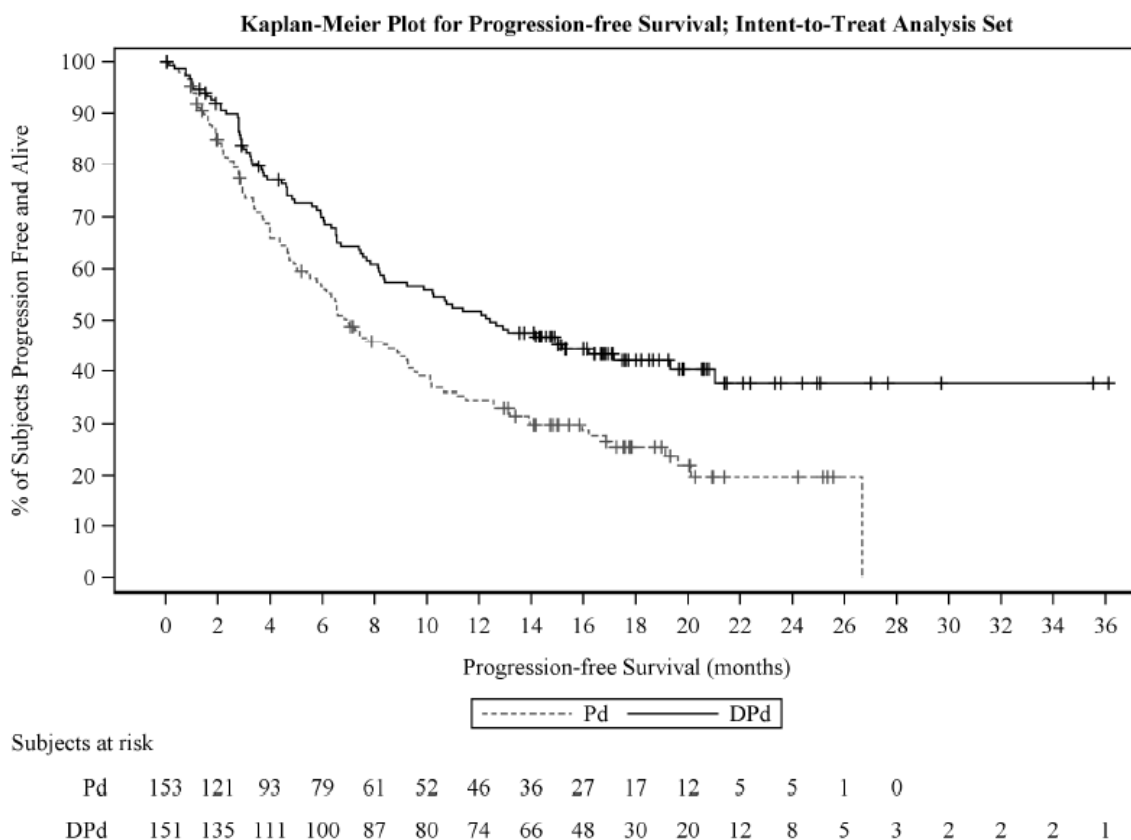


Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme (étude APOLLO ; date d'analyse du 21/07/2020 ; population ITT)

➤ Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées sur le critère de jugement principal notamment selon l'évaluation par l'investigateur et la censure des patients ayant au moins une évaluation manquante. Les résultats de ces analyses sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

➤ Analyses en sous-groupe

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en fonction des principales caractéristiques démographiques (âge, sexe, race, poids, statut ECOG, fonction rénale...) et de la maladie (stade ISS, nombre de ligne antérieures, type de myélome, risque cytogénétique...). En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ces analyses sont considérées comme exploratoires.

Les résultats sont présentés à titre informatif en Annexe 2. Concernant les facteurs de stratification, les résultats suggèrent l'absence de différence entre les groupes pour les patients avec 1 seule ligne de traitement antérieur ainsi que chez les patients de stades ISS 1 et 3. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution considérant le faible nombre de patients dans ces sous-groupes.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugements secondaires démonstratifs, c'est-à-dire analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, sont détaillés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (étude APOLLO ; analyse du 21/07/2020 ; population ITT)

	Groupe Pd N = 153	Groupe DPd N = 151
Taux de réponse globale (TRG)		
n (%) ; [IC _{95%}]	71 (46,41) ; [38,32 ; 54,64]	104 (68,97) ; [60,84 ; 76,15]
RCs – n (%)	2 (1,31)	14 (9,27)
RC – n (%)	4 (2,61)	23 (15,23)
TBRP – n (%)	24 (15,69)	40 (26,49)
RP – n (%)	41 (26,80)	27 (17,88)
OR [IC _{95%}] ; p	2,68 [1,65 ; 4,35] ; p < 0,0001	
Taux de très bonne réponse partielle (TBRP)		
n (%) ; [IC _{95%}]	30 (19,61) ; [13,64 ; 26,79]	77 (50,99) ; [42,74 ; 59,21]
RCs – n (%)	2 (1,31)	14 (9,27)
RC – n (%)	4 (2,61)	23 (15,23)
TBRP – n (%)	24 (15,69)	40 (26,49)
OR [IC _{95%}] ; p	4,32 [2,57 ; 7,26] ; p < 0,0001	
Taux de réponse complète (RC)		
n (%) ; [IC _{95%}]	6 (3,92) [1,45 ; 8,34]	37 (24,50) [17,88 ; 32,16]
RCs – n (%)	2 (1,31)	14 (9,27)
RC – n (%)	4 (2,61)	23 (15,23)
OR [IC _{95%}] ; p	8,24 [3,35 ; 20,26] ; p < 0,0001	
Maladie résiduelle minimale (MRD) au seuil de 10⁻⁵		
n (%) ; [IC _{95%}]	3 (1,96) ; [0,41 ; 5,62]	13 (8,61) ; [4,66 ; 14,27]
OR [IC _{95%}] ; p	4,71 [1,31 ; 16,88] ; p = 0,0102	
Survie globale (SG)		
Nombre d'événements	51 (33,33)	48 (31,79)
Médiane de SG [IC _{95%}]	NE [19,61 ; NE]	NE [22,54 ; NE]
HR [IC _{95%}] ; p	0,91 [0,61 ; 1,35]	

OR : odd ratio ; HR : hazard ratio ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; p = degré de significativité ; RCs : réponse complète stricte ; RC : réponse complète ; TBRP : très bonne réponse partielle ; RP : réponse partielle ; MRD : *minimal residual disease*

Au total, les 4 premiers critères de jugements secondaires hiérarchisés ont atteint la significativité statistique au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %. A la date d'analyse (21/07/2020), avec un suivi médian de 16,9 mois, seuls 33,33 % des patients du groupe Pd et 31,79 % des patients du groupe DPd éteint décédés. La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes. Les autres critères de jugements secondaires sont exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha et ne sont par conséquent pas présentés.

► Traitements ultérieurs

La proportion de patients ayant reçu un traitement ultérieur pour le myélome multiple était de 56,0 % dans le groupe Pd et de 36,2 % dans le groupe DPd.

Parmi les traitements ultérieurs les plus fréquemment reçus on note les corticostéroïdes (30,9 % dans le groupe DPd vs 52,0 % dans le groupe Pd), le daratumumab (2,7 % vs 33,3 %), le carfilzomib (14,1 % vs 18,0 %), le cyclophosphamide (12,8 % vs 18,0 %), le bortézomib (6,7 % vs 18,7 %), le pomalidomide (6,0 % vs 12,0 %), le lénalidomide (5,4 % vs 9,3 %) et l'ixazomib (2,0 % dans chaque groupe).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients atteints de myélome multiple a été analysée dans l'étude APOLLO par l'intermédiaire des questionnaires QLQ-C30, QLQ-MY20 et EQ-5D-5L. S'agissant d'une étude menée en ouvert et de critères exploratoires sans contrôle de l'inflation du risque alpha, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats qui ne sont par conséquent pas présentés.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude APOLLO

► Population de tolérance et exposition

Au total, 299 patients de la population ITT ont reçu au moins une dose de traitement, 149 dans le groupe DPd et 150 dans le groupe Pd, constituant ainsi la population de tolérance.

A la date de l'analyse (21/07/2020), la durée médiane d'exposition au traitement était de 11,5 mois dans le groupe DPd et de 6,6 mois dans le groupe Pd avec un nombre médian de cycles reçus de 12 et 7 respectivement.

► Evénements indésirables (EI)

Le nombre de patients ayant rapporté au moins 1 EI a été de 146 dans le groupe DPd (97,3 %) et de 145 dans le groupe Pd (97,3 %). Les EI les plus fréquents sont décrits dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Evénements indésirables les plus fréquents (> 10 % des patients de l'un des deux groupes) (étude APOLLO : population de tolérance ; date d'analyse 21/07/2020)

	Groupe Pd (n = 150)	Groupe DPd (n = 149)
Neutropénie	80 (53,33)	105 (70,47)
Anémie	66 (44,00)	55 (36,91)
Thrombopénie	50 (33,33)	48 (32,21)
Leucopénie	18 (12,00)	39 (26,17)
Lymphopénie	12 (8,00)	22 (14,77)
Infection des voies respiratoires hautes	24 (16,00)	34 (22,82)
Pneumonie	19 (12,67)	30 (20,13)
Infection des vois respiratoires basses	24 (16,00)	34 (22,82)
Bronchite	18 (12,00)	20 (13,42)
Fatigue	38 (25,33)	38 (25,50)
Asthénie	24 (16,00)	33 (22,15)
Fièvre	21 (14,00)	33 (22,15)
Œdème périphérique	11 (7,33)	22 (14,77)
Diarrhée	21 (14,00)	33 (22,15)
Constipation	22 (14,67)	21 (14,09)
douleur dorsale	14 (9,33)	15 (10,07)
Douleur osseuse	19 (12,67)	14 (9,40)
Tremblements	13 (8,67)	15 (10,07)
Hyperglycémie	19 (12,67)	15 (10,07)
Toux	10 (6,67)	17 (11,41)
Dyspnée	11 (7,33)	16 (10,74)
insomnie	18 (12,00)	12 (8,05)

Parmi les EI les plus fréquents ceux qui étaient rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe DPd par rapport au groupe Pd (> 5 % entre les groupes) étaient les neutropénies (70,5 % vs 53,3%), les leucopénies (26,2 % vs 12,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (22,8 % vs

16,0 %), l'asthénie (22,2 % vs 16,0 %), les diarrhées (22,2 % vs 14,0 %), les pneumonies (20,1 % vs 12,7 %), la fièvre (19,5 % vs 14,0 %), les lymphopénies (14,8 % vs 8,0 %) et les œdèmes périphériques (14,8 % vs 7,3 %). Seules les anémies (36,9 % vs 44,0 %) étaient plus fréquentes dans le groupe Pd par rapport au groupe DPd.

Les EI sévères (grades ≥ 3) ont été rapportés par 130 patients du groupe DPd (87,3 %) et par 123 patients du groupe Pd (82,0 %). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés et survenus plus fréquemment ($\geq 5\%$) dans le groupe DPd que dans le groupe Pd étaient les neutropénies (67,8 % vs 50,7 %), les leucopénies (16,8 % vs 4,7 %), les pneumonies (13,4 % vs 6,7 %) et les lymphopénies (12,1 % vs 3,3 %).

► Événements indésirables graves (EIG)

Une plus grande proportion de patients dans le groupe DPd (50,3 %) a présenté au moins un EIG par rapport au groupe Pd (39,3 %). Les EIG les plus fréquents étaient les pneumonies (8,00 % dans le groupe Pd et 15,44 % dans le groupe DPd) et les infections des voies respiratoires inférieures (9,33 % vs 12,08 %).

Tableau 4. Événements indésirables graves les plus fréquents (> 2 % des patients de l'un des deux groupes) (étude APOLLO : population de tolérance ; date d'analyse 21/07/2020)

	Groupe Pd (n = 150)	Groupe DPd (n = 149)
Pneumonie	12 (8,00)	23 (15,44)
Infection des voies respiratoires inférieures	14 (9,33)	18 (12,08)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (2,00)	3 (2,01)
Bronchite	5 (3,33)	1 (0,67)
Neutropénie fébrile	3 (2,00)	5 (3,36)
Thrombocytopénie	1 (0,67)	4 (2,68)
Dyspnée	1 (0,67)	3 (2,01)
Diarrhée	1 (0,67)	3 (2,01)
Pyrexie	1 (0,67)	3 (2,01)
Détérioration de l'état physique global	3 (2,00)	1 (0,67)
Syncope	0	3 (2,01)

► Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de tous les traitements de l'étude était faible et similaire dans les deux groupes (2,0 % dans le groupe DPd vs 2,7 % dans le groupe Pd), et aucun EI n'a été rapporté par plus d'un patient.

Concernant le daratumumab, celui-ci a été arrêté pour cause d'événement indésirable chez 4 patients (2,7 %) dont 3 ont eu un EI de grade 3/4. Le pourcentage de patients ayant arrêté le pomalidomide était plus important dans le groupe DPd que dans le groupe Pd (5,4 % vs 2,7 %).

La proportion de patients ayant arrêté la dexaméthasone était comparable entre les groupes (4,0 % vs 3,3 %).

► Décès

Au total, à la date d'analyse du 21/07/2020 dans la population ITT, 51 patients du groupe Pd (33,3 %) et 48 patients du groupe DPd (31,8 %) étaient décédés. Parmi ceux-ci, la principale raison était la progression de la maladie (19,6 % vs 17,2 %). Les événements indésirables ayant entraîné le décès du patient ont concerné 7,8 % des patients du groupe Pd (n = 12) et 9,9 % des patients du groupe DPd (n = 15). A noter que parmi ceux-ci, l'événement a été considéré comme lié à un des traitements pour 4 patients du groupe DPd.

Dans la population de tolérance le nombre de patients ayant eu un événement indésirable ayant entraîné le décès dans les 30 jours suivant (EI de grade 5) a été de 11 (7,4 % dans chaque groupe). Les EI de grade 5 les plus courants étaient les pneumonies (n = 3 dans chaque groupe), les sepsis

ou choc septiques (n = 2 dans chaque groupe), une infection respiratoire basse (n = 1 dans chaque groupe) et la dégradation de l'état général (n = 2 dans le groupe Pd)

► **EI d'intérêt particulier**

▪ **Réactions au site d'injection**

Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3 patients (2,0 %) du groupe DPd ; Aucun n'était sévère et n'a entraîné l'arrêt ou l'interruption du traitement.

▪ **Neutropénie**

Les événements de neutropénies (neutropénies et neutropénies fébriles) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe DPd (73,2 % vs 53,3%), y compris les neutropénies de grade 4 (43,6 % du groupe DPd vs 18,7 % du groupe Pd) et les neutropénies ayant entraîné l'arrêt du traitement (62,3 % vs 30,0 %).

▪ **Anémie**

Le pourcentage de patients ayant présenté une anémie a été plus faible dans le groupe DPd (36,9 %) que dans le groupe Pd (44,7 %).

▪ **Thrombocytopénie**

L'incidence des thrombocytopénies a été similaire entre les groupes de traitement (32,2 % dans le groupe DPd vs 33,3 % dans le groupe Pd).

▪ **Infections et infestations**

Au total, 70,5 % des patients du groupe DPd ont présenté au moins un EI d'infection contre 55,3 % des patients du groupe Pd, dont 28,2 % et 22,7 % étaient de grade 3 ou 4. Les événements les plus fréquents étaient des infections des voies aériennes supérieures (22,8 % vs 16,0 %), des pneumonies (20,1 % vs 12,7 %), des infections des voies respiratoires inférieures (19,5 % vs 16,0 %) et des bronchites (13,4 % vs 12,0 %)

▪ **Tumeur maligne primaire secondaire**

Le taux de tumeur maligne primaire secondaire était de 2,0 % (n = 3) dans chacun des deux groupes dont une tumeur hématologique chez 1 patient du groupe Pd (leucémie aigüe myéloïde)

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

Le résumé des risques du PGR de DARZALEX (daratumumab) par voie SC (version 8.6 du 24 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Interférence avec la détermination du groupe sanguin (antigène mineur) (Test de Coombs indirect positif) - Réactivation du virus de l'hépatite B
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients atteints d'amylose AL ayant une atteinte cardiaque grave préexistante

A noter que depuis la dernière version du PGR évalué par la Commission, les informations manquantes concernant « l'utilisation pendant la grossesse » et la « toxicité pour la reproduction et le développement » ont été supprimées du PGR sur recommandation du PRAC. L'utilisation chez les patients atteints d'amylose AL a quant à elle été intégrée aux informations manquantes dans la dernière version du PGR.

En complément des mesures de minimisation des risques de routine, des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place :

- Un guide destiné aux prescripteurs et aux établissements de transfusions ainsi qu'un carte d'information patient informant sur le risque d'interférence du daratumumab avec certains

examens immuno-hématologiques et les mesures pouvant être prise pour prendre en charge cette interférence,

- Une lettre d'information aux professionnels de santé concernant le risque réactivation du virus de l'hépatite B²⁸.

A noter que l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) ANDROMEDA a été mise en place en tant qu'activité de pharmacovigilance additionnelle concernant l'utilisation chez les patients avec un amylose AL ayant une atteinte cardiaque préexistante (cf. rubrique 8.6 du présent avis).

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance concernant DARZALEX (daratumumab) par voie SC, proviennent également du dernier rapport de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 16 novembre 2019 au 15 novembre 2020.

Au cours de cette période :

- l'exposition est estimée à 42 357 personnes-années (soit une exposition cumulée depuis le début de la commercialisation de 106 032 personnes-années) ;
- 4393 événements indésirables ont été rapportés issu de déclarations spontanées (autorités réglementaires et littérature) dont 1 792 graves (pour un total depuis le début de la commercialisation de 18 088 événements indésirables)
- 923 événements indésirables ont été rapportés issus d'études non interventionnelles post-commercialisation (pour un total depuis le début de la commercialisation de 3 552 événements) ;
- 3 effets indésirables (sepsis, syncope et infection au cytomégalovirus) ont été ajoutés au document de référence de sécurité (*Core Data Sheet*) ;
- Les précautions d'emploi du daratumumab ont été mises à jour afin de préciser que des réactions liées à la perfusion fatales ont été rapportées.
- 7 signaux de tolérance ont été ouverts puis fermés car non confirmés suite à une analyse (leucoencéphalopathie multifocale progressive ; toxicité embryofœtale ; maladie pulmonaire interstitielle ; toxicité oculaire ; syndrome de lyse tumorale ; pneumonie et infection opportuniste).

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus (≥ 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, le sepsis, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée, la fibrillation auriculaire et la syncope.

Le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de DARZALEX était similaire à celui de la formulation intraveineuse, à l'exception d'un taux inférieur de RLP. Dans l'étude de phase III MMY3012, la neutropénie était le seul effet indésirable signalé à une fréquence ≥ 5 % plus élevée pour la formulation sous-cutanée de DARZALEX, par rapport au daratumumab administré par voie intraveineuse (Grade 3 ou 4 : 13% vs 8%, respectivement).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le Tableau 6 [du RCP] résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant une formulation sous-cutanée de DARZALEX ou une formulation intraveineuse de daratumumab. [...]

²⁸ ANSM. DARZALEX (daratumumab) : risque de réactivation du virus de l'hépatite B – Lettre aux professionnels de santé (juin 2019 – mise à jour le 15/04/2021). Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/darzalex-v-daratumumab-risque-de-reactivation-du-virus-de-lhepatite-b>

Tableau 6 [du RCP] : Effets indésirables chez les patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL traités par daratumumab administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée

Classe de système d'organes	Effet indésirable	Fréquence	Fréquence (%)	
			Tout grade	Grade 3-4
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	37	2
	Pneumonie ^a		17	10
	Bronchite ^a		14	1
	Infection des voies urinaires	Fréquent	6	1
	Grippe		4 %	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Infection à Cytomégalovirus ^a	Peu fréquent	< 1	< 1 [#]
Réactivation du virus de l'hépatite B ^a	< 1		< 1	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a	Très fréquent	39	33
	Thrombopénie ^a		29	17
	Anémie ^a		27	12
	Lymphopénie ^a		14	11
	Leucopénie ^a		11	6
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique ^b	Rare	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Très fréquent	10	1
	Hyperglycémie	Fréquent	6	3
	Hypocalcémie		5	1
	Déshydratation		2	1 [#]
Affections psychiatriques	Insomnie	Très fréquent	15	1 [#]
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique sensitive	Très fréquent	26	3
	Céphalée		10	<1 [#]
	Sensation vertigineuse	Fréquent	9	< 1 [#]
	Paresthésie		9	< 1
	Syncope		3	2 [#]
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent	3	1
Affections vasculaires	Hypertension ^a	Fréquent	9	4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^a	Très fréquent	21	< 1 [#]
	Dyspnée ^a		18	2
	Œdème pulmonaire ^a	Fréquent	1	< 1
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	29	4
	Constipation		28	1
	Nausées	Fréquent	22	1 [#]
	Vomissements		14	1 [#]
	Pancréatite ^a		1	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent	10	< 1 [#]
	Prurit	Fréquent	6	< 1 [#]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Dorsalgies	Très fréquent	16	2
	Spasmes musculaires		11	< 1 [#]
	Arthralgie	Fréquent	10	1 [#]
	Douleur musculosquelettique du thorax		6	< 1 [#]
Troubles généraux au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	23	4
	Œdème périphérique ^a		22	1
	Fièvre		21	1
	Asthénie	Fréquent	18	2
	Frissons		8	< 1 [#]
	Réactions au site d'injection ^{d,e}		8	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Réaction liée à la perfusion ^c			
	Daratumumab par voie intraveineuse ^f	Très fréquent	39	5
	Daratumumab par voie sous-cutanée ^e	Fréquent	9	1 [#]

-
- # Aucun cas de grade 4
 - a Signale un regroupement de termes
 - b Sur la base des effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit
 - c La désignation « Réaction liée à la perfusion » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la perfusion/l'injection de daratumumab.
 - d La désignation « Réaction au site d'injection » inclut les réactions considérées par les investigateurs comme liées à la l'injection de daratumumab.
 - e Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie sous-cutanée uniquement (N = 832).
 - f Fréquence basée sur des études portant sur le daratumumab par voie intraveineuse uniquement (N = 2 324).
- Remarque : basé sur 3 156 patients atteints de myélome multiple et d'amylose AL traités par daratumumab par voie intraveineuse ou daratumumab par voie sous-cutanée.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Au cours des études cliniques (en monothérapie et en association ; N = 832) avec la formulation sous-cutanée de DARZALEX, la fréquence des RLP tous grades confondus a été de 8,2% lors de la première injection de DARZALEX (1 800 mg, Semaine 1), de 0,4% lors de l'injection de la Semaine 2 et de 1,1% lors des injections suivantes. Des RLP de Grade 3 ont été observées chez 0,8% 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).

Réactions au site d'injection (RSI)

Dans les études cliniques (N = 832) portant sur la formulation sous-cutanée de DARZALEX, l'incidence des réactions au site d'injection tous grades confondus était de 7,7%. Aucune RSI de Grade 3 ou 4 n'a été observée. La RSI la plus fréquente (>1%) était l'érythème.

Infections

Chez les patients atteints de myélome multiple recevant le daratumumab en monothérapie, l'incidence générale des infections était similaire entre la formulation sous-cutanée de DARZALEX (52,9%) et la formulation intraveineuse de daratumumab (50%). 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 de Grade 3 ou 4 la plus fréquemment rapportée dans les études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, des interruptions de traitement dues à des infections sont survenues chez 1 à 4% des patients. Les infections conduisant au décès étaient principalement dues à une pneumonie et à un sepsis. [...]

Hémolyse

Il existe un risque théorique d'hémolyse. Une surveillance continue de ce signal de sécurité sera effectuée dans les études cliniques et avec les données de sécurité post-commercialisation. »

08.4 Comparaison indirecte à l'isatuximab

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte de l'efficacité et la tolérance du daratumumab en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole DPd) à l'isatuximab également en association au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole Isa-Pd).

▪ **Méthode**

Trois comparaisons ont été réalisées ; une comparaison naïve, une comparaison avec une harmonisation des critères d'inclusion et d'exclusion par constitution d'une nouvelle population de l'étude APOLLO en lui appliquant les critères de recrutement d'ICARIA sans ajustement, et une analyse après harmonisation suivie d'un ajustement (*Matched adjusted Indirect Comparison* –

MAIC), pour rétablir les distributions des caractéristiques initiales, portant sur les modificateurs d'effet :

- l'âge,
- le stade ISS,
- le caractère réfractaire au lenalidomide lors de la dernière ligne de traitement
- et le nombre de lignes antérieures reçues.

Une analyse de sensibilité a ajouté un ajustement sur les variables pronostiques : le profil de risque cytogénétique, le délai depuis le diagnostic, le type de myélome multiple lors du diagnostic, la résistance au lenalidomide et aux inhibiteurs du protéasome et la fonction rénale de base par le DFG.

Les critères d'évaluation pour la comparaison entre les protocoles DPd et Isa-Pd ont été la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG), le taux de réponse globale (TRG), le taux de réponse complète (RC), le taux de très bonne réponse partielle (TBRP), la durée de la réponse (DR), la maladie résiduelle détectable (MRD) et l'incidence des événements indésirables survenus au cours du traitement.

▪ **Résultats**

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables sur certains critères (âge, sexe, stade ISS, temps écoulé depuis le diagnostic et traitement antérieur) entre les études APOLLO (n = 304) et l'étude ICARIA (n = 307). Après appariement et application des critères d'exclusion de l'étude ICARIA à l'étude APOLLO (nombre de patient effectif pour l'analyse = 93,8), certaines différences entre les patients ont été diminuées mais il persistait des différences notamment en termes de statut de risque cytogénétique et de DFG.

Malgré le caractère discutable du choix des marges de non-infériorité (marges de non-infériorité de 1,25 soit 25% de risque relatif supplémentaire, sur la survie globale ou la SSP, ne conduisent pas à une conclusion satisfaisante de non-infériorité), aucune des comparaisons effectuées sur les critères d'efficacité n'a été significative. Aucune conclusion ne peut donc être raisonnablement tirée de cette comparaison indirecte en termes de différence d'efficacité des deux stratégies.

En termes de tolérance, bien que certains résultats favorisent le protocole DPd par rapport au groupe Isa-Pd, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats au vu du nombre des analyses effectuées et de l'absence de tout contrôle du risque alpha.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **DARZALEX (daratumumab) 1 800 mg, solution injectable** (formulation sous-cutanée), relative à son extension d'indication obtenue le 21 juin 2021 « *en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients « *ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement* », soit uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement.

Pour rappel cette spécialité (en formulation SC ou IV) est un anti CD38 qui dispose de plusieurs indications, en monothérapie ou associés à divers protocoles (VMP, VTD, Rd, Vd), dans le traitement du myélome multiple chez les patients nouvellement diagnostiqués et en rechute ou réfractaires (cf. rubriques 01 et 07 du présent avis).

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude pivot APOLLO, une étude de phase III, multicentrique, européenne, de supériorité, randomisée, contrôlée, menée en ouvert et en groupes parallèles.

A noter que le laboratoire a également réalisé une comparaison indirecte avec ajustement (MAIC) afin de comparer l'efficacité et la tolérance du protocole DPd au protocole Isa-Pd (associant l'isatuximab au pomalidomide et à la dexaméthasone). En raison des limites méthodologiques de cette comparaison indirecte, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'objectif principal de l'étude APOLLO était de démontrer la supériorité du daratumumab en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (protocole DPd) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone (Pd) chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieur (à partir de la 2^{ème} ligne de traitement) incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1. La randomisation était stratifiée sur le nombre de lignes de traitement antérieur reçues (1, 2-3 ou ≥4) et le stade ISS (I, II ou III). Le daratumumab était donné par voie SC à la dose de 1800 mg, 1 fois par semaine pendant les 2 premiers cycles (J1=J28) puis toutes les 2 semaines aux cycles 3 à 6 puis toutes les 4 semaines les cycles suivants jusqu'à progression, conformément à la posologie validée par l'AMM. L'étude ayant débuté avant la disponibilité de la voie SC, les 7 premiers patients ont été traités par la formulation IV puis ont arrêté le traitement ou sont passés à la formulation SC après l'amendement n°1. Dans les deux groupes le pomalidomide et la dexaméthasone étaient également administrés conformément à leur AMM.

Au total, 304 patients ont été randomisés dans l'étude APOLLO, 151 dans le groupe daratumumab-pomalidomide-dexaméthasone (DPd) et 153 dans le groupe pomalidomide-dexaméthasone (Pd), constituant la population ITT.

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient globalement comparables entre les groupes. Les patients étaient majoritairement des hommes (environ 53%), d'âge médian 67 ans (min-max : 35-90). Les patients du groupe DPd avaient un score de performance ECOG plus favorable. Le délai médian depuis le début de la maladie était de 4,4 ans et une majorité des patients avait un myélome à IgG (56 %), 21 % avaient un myélome à IgA et 18 % environ avaient un myélome à chaînes légères kappa ou lambda. Le score pronostique ISS et le risque cytogénétique des patients étaient comparables entre les groupes. Environ 16 % avaient une délétion 17p et 16,6 % une translocation t(4 ; 14). Le nombre médian de lignes de traitement antérieur était de 2 (11% avaient reçu une seule ligne de traitement, 89 % au moins deux lignes et 14 % avaient ≥ 4 lignes). Tous les patients avaient précédemment reçu un inhibiteur du protéasome (principalement le bortézomib) et du lénalidomide. Environ 80 % étaient réfractaires à un IMiD et 48 % étaient réfractaires à un IP. Parmi les patients n'ayant reçu qu'une ligne de traitement antérieur, tous étaient réfractaires au lénalidomide.

A la date de l'analyse (21/07/2020), avec un suivi médian de 16,9 mois, 106 événements de SSP étaient apparus dans le groupe Pd (69,3 %) et 84 événements (55,6 %) dans le groupe DPd. La médiane de survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme (critère de jugement principal) était de **12,4 mois dans le groupe DPd et de 6,9 mois dans le groupe Pd, soit une différence de 5,5 mois**, statistiquement significative au seuil d'erreur bilatéral alpha de 5 % (**HR = 0,63 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,85] ; p = 0,0018**).

L'étude prévoyait également une hiérarchisation de l'analyse des critères de jugement secondaires afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. Les résultats sur ces critères ont démontré également la supériorité du groupe DPd par rapport au groupe Pd en termes de réponse globale (69,0 % vs 46,4 % ; OR = 2,68 IC_{95%} [1,65 ; 4,35]), de réponses complètes (24,5 % vs 3,9 % ; OR = 8,24 IC_{95%} [3,35 ; 20 ; 26]) et de maladie résiduelle minimale (8,6 % vs 2,0 %) ; OR = 4,71 IC_{95%} [1,31 ; 16,88]). A la date d'analyse, la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes, le nombre de décès était de 51 dans le groupe Pd (33,3 %) et de 48 dans le groupe DPd (31,79 %).

L'étude prévoyait d'autres critères de jugement secondaires, notamment des critères de qualité de vie (questionnaires QLQ-C30 et QLQ-MY20), considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests ainsi que le caractère ouvert de l'étude. Aucune conclusion formelle ne peut en être retenue.

► Tolérance

Les résultats de tolérance de l'étude APOLLO sont en ligne avec les données de tolérance connues du daratumumab dans ses autres indications.

Les EI rapportés à une fréquence plus élevée dans le groupe DPd par rapport au groupe Pd étaient les neutropénies (70,5 % vs 53,3%), les leucopénies (26,2 % vs 12,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (22,8 % vs 16,0 %), l'asthénie (22,2 % vs 16,0 %), les diarrhées (22,2 % vs 14,0 %), les pneumonies (20,1 % vs 12,7 %), la fièvre (19,5 % vs 14,0 %), les lymphopénies (14,8 % vs 8,0 %) et les œdèmes périphériques (14,8 % vs 7,3 %). Une plus grande proportion de patients dans le groupe DPd ont présenté au moins un EIG par rapport au groupe Pd (50,3 % vs 39,3 %). Les EIG les plus fréquents étaient les pneumonies (15,44 % vs 8,00 %) et les infections des voies respiratoires inférieures (12,08 % vs 9,33 %). La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt de tous les traitements de l'étude était faible et similaire dans les deux groupes (2,0 % vs 2,7 %),

Dans la population de tolérance le nombre de patients ayant eu un événement indésirable ayant entraîné le décès dans les 30 jours suivants (EI de grade 5) a été de 11 (7,4 % dans chaque groupe). Les réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3 patients (2,0 %) du groupe DPd mais aucune n'était sévère et n'a entraîné l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Concernant les principales actions de sécurité, le RCP a été modifié afin d'inclure 3 effets indésirables (sepsis, syncope et infection au cytomégalovirus) ainsi que la mise à jour de précautions d'emploi afin de préciser que des réactions fatales liées à la perfusion ont été rapportées. Concernant le PGR, les informations manquantes concernant « l'utilisation pendant la grossesse » et la « toxicité pour la reproduction et le développement » ont été supprimées du PGR sur recommandation du PRAC. Le seul risque important identifié étant la réactivation du virus de l'hépatite B ayant fait l'objet d'un courrier aux professionnels de santé en Juin 2019. Enfin, 7 signaux de tolérance ont été ouverts lors du dernier PSUR mais non confirmés et clôturés (leucoencéphalopathie multifocale progressive ; toxicité embryofœtale ; maladie pulmonaire interstitielle ; toxicité oculaire ; syndrome de lyse tumorale ; pneumonie et infection opportuniste).

► Discussion

L'étude de phase III, randomisée, ouverte, APOLLO a permis de démontrer la supériorité de l'association DARZALEX (daratumumab) au pomalidomide et à la dexaméthasone (protocole DPd) par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone (protocole Pd), en termes de survie sans progression évaluée par un algorithme chez 304 patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire à partir de la 2^{ème} ligne de traitement et ayant reçu précédemment un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide.

La portée de ces résultats est néanmoins limitée par :

- Le caractère ouvert de l'étude ;
- L'hétérogénéité de la population en termes de nombre de lignes de traitement antérieur reçues et de statut réfractaire ou en rechute par rapport au lénalidomide et aux inhibiteurs de protéasome précédemment reçus ;
- Le faible nombre de patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieur (11 %) ;
- L'absence de donnée mature sur la survie globale (médiane non atteinte) dans l'attente de l'analyse finale ;
- Le caractère exploratoire des données de qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude et l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha ;

Le choix du comparateur utilisé (protocole Pd) est considéré comme pertinent bien qu'il existe d'autres protocoles utilisés à ce stade de la maladie et disponibles à la date de réalisation de l'étude (protocoles Vd et DVd en 2^{ème} ligne et protocole VdF à partir de la 3^{ème} ligne). Il existe donc des incertitudes sur la place du protocole DPd dans la stratégie thérapeutique. Cette étude ne permet

en effet de positionner le protocole DPd que par rapport au protocole Pd et de déterminer l'apport de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) par rapport au protocole Pd.

De plus, les limites méthodologiques de la comparaison indirecte avec ajustement ayant comparé le protocole DPd au protocole Isa-Pd associant l'isatuximab au pomalidomide et à la dexaméthasone (développement concomitant) ne permettent pas de placer ces deux protocoles l'un par rapport à l'autre dans la stratégie thérapeutique.

La Commission souligne que DARZALEX (daratumumab) est disponible en 1^{ère} et 2^{ème} ligne dans diverses indications faisant intervenir divers protocoles quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, ce qui est susceptible de limiter son utilisation dans les lignes ultérieures et bien qu'il subsiste encore une partie de patients n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38. Dans ce sens, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage la réalisation d'une telle étude.

La Commission souligne également le profil de tolérance du protocole DPd en ligne avec le profil de tolérance connu du daratumumab. On note des cytopénies, des épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires, et des réactions liées à la perfusion, plus fréquents que dans le groupe Pd.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude APOLLO, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est également à ce jour pas démontrée.

En conséquence, DARZALEX (daratumumab) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

En plus de l'étude APOLLO toujours en cours dans l'indication faisant l'objet du présent avis (résultats finaux attendus pour 2024), DARZALEX (daratumumab) est évalué dans 14 études concernant le myélome multiple (cf. tableau 4 ci-dessous).

Tableau 4. Etudes en cours dans le myélome multiple concernant DRAZALEX (daratumumab)

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	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
MMY2040 PLEIADES	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à lénalidomide + dexaméthasone ou carfilzomib et dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	NR
MMY 3006 CASSIOPEIA	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	NR
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients non éligibles à la greffe				
MMY3019 CEPHEUS	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab +	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas	AI : 2021 AF : 2025

		lénalidomide + dexaméthasone en entretien <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	considérée en 1 ^{ère} intention	
MMY3007 ALCYONE	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone <i>versus</i> bortézomib + melphalan + prednisone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	NR
MMY3008 MAIA	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	NR
MMY2040 PLEIADES	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à lénalidomide + dexaméthasone ou carfilzomib et dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	NR
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
SMN2001 CENTAURUS	Phase 2, randomisée	Trois schémas posologiques de daratumumab	Patients avec myélome multiple asymptomatique	NR
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
MMY 3003 POLLUX	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	NR
MMY 3004 CASTOR	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	NR
MMY3012 COLUMBA	Phase 3, ouverte, comparative, non-infériorité	Daratumumab SC <i>versus</i> daratumumab IV	Forme sous-cutanée du daratumumab	NR
MMY2040 PLEIADES	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à lénalidomide + dexaméthasone ou carfilzomib et dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	NR
MMY2065 LYNX	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC + carfilzomib+dexaméthasone <i>versus</i> carfilzomib+dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en rechute	NR

Données fournies par le laboratoire ; NR : non rapporté

A noter également que DARZALEX (daratumumab) par voie sous-cutanée fait également l'objet d'un développement dans l'amylose à chaînes légères systémique (étude ANDROMEDA/AMY3001). Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, comparative, ouverte, évaluant le daratumumab SC en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone par rapport au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone chez des patients nouvellement diagnostiqués. Le rapport final est attendu début 2026 (demande d'inscription en cours d'instruction par la CT à la date du présent avis).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques¹⁰ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{11,12}

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans¹³. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénelidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{2,3,4}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹⁴. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, plusieurs médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2^{ème} ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX)⁵, l'ixazomib (NINLARO)¹⁵, le carfilzomib (KYPROLIS)¹⁶ ou le pomalidomide (IMNOVID)¹⁷ en association au bortézomib (VELCADE) ou au lénelidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au lénelidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne¹⁸. Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou lénelidomide/dexaméthasone (Rd).

KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd¹⁹. Le protocole associant DARZALEX (daratumumab) à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (KdD) a récemment intégré la stratégie thérapeutique, avec une démonstration de supériorité de KdD en termes de survie sans progression par rapport à Kd²⁰.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénelidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures²¹.

FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD²².

DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD⁶, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD², réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

Récemment SARCLISA (isatuximab), un nouvel anticorps anti-CD38 a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP²³.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

BLNREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement²⁴.

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

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du protocole DPd, associant DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone, administré jusqu'à progression, par rapport à l'association Pd (pomalidomide + dexaméthasone), comparateur cliniquement pertinent uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, l'association DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3^{ème} ligne et plus. En 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un IP et qui sont réfractaires au lénalidomide, le protocole DPd est une option de traitement.

Sa place par rapport aux autres protocoles disponibles à ce niveau de la stratégie thérapeutique, notamment le protocole associant SARCLISA (isatuximab) à Pd, ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives robuste.

Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude APOLLO de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure, la Commission ne recommande pas l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients prétraités. 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.

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.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ DARZALEX (daratumumab) est un traitement spécifique du myélome multiple, à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de DARZALEX (daratumumab), en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd), est important considérant les données disponibles, avec la démonstration d'un bénéfice en termes de survie sans progression par rapport au protocole Pd (pomalidomide plus dexaméthasone), sans démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale dans l'attente d'une analyse finale prévue au protocole.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. rubrique 05 du présent avis).
- ▶ L'association DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3^{ème} ligne et plus. En 2^{ème} ligne de traitement, chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et IP et qui sont réfractaires au lénalidomide, le protocole DPd est une option de traitement (cf. rubrique 09 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
 - de l'impact attendu sur l'organisation des soins compte tenu du court temps d'administration de la voie SC par rapport aux traitements administrés par voie IV, mais pouvant fluctuer selon les protocoles associés, et toutefois non démontré faute de données,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie démontré à ce jour),
- DARZALEX (daratumumab) par voie SC, en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DARZALEX (daratumumab) 1800 mg, solution injectable, est IMPORTANT dans l'indication « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Pd), dans l'étude APOLLO menée chez des patients atteints de myélome multiple à partir de la 2^{ème} ligne de traitement (dont 89 % en 3^{ème} ligne et plus), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian jugé cliniquement pertinent de + 5,5 mois (HR = 0,63 ; IC_{95%} [0,47 ; 0,85] ; p = 0,0018) après un suivi médian de 16,9 mois,
- et du profil de tolérance de cette association, cohérent avec celui observé dans les autres indications du daratumumab et avec les autres anticorps anti-CD38, marqué notamment par des infections et des neutropénies fébriles,

et malgré :

- le caractère non optimal en 2^{ème} ligne du comparateur utilisé dans l'étude APOLLO (protocole Pd), indiqué chez des patients ayant reçu précédemment deux traitements antérieurs incluant du lénalidomide et un inhibiteur du protéasome ;
- l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans une analyse intermédiaire ;
- et l'absence de données robustes sur la qualité de vie,

la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Pd) dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

En l'absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents utilisés en 2^{ème} ligne de traitement, la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et qui sont réfractaire au lénalidomide.

010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (DPd) est représentée par les patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2^{ème} ligne de traitement et plus).

Selon une étude réalisée à partir des registres de cancers du réseau Francim, l'incidence nationale du myélome multiple est estimée à 5 442 patients en 2018.²

Le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 % et 20 %.^{29,30} Par conséquent, l'incidence des patients nécessitant un traitement est estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

²⁹ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005;340-345.

³⁰ 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.

En considérant d'après une étude européenne³¹ que le recours à un traitement de 2^{ème} ligne concerne 60 à 70 % des patients traités, la population cible de DARZALEX (daratumumab) en 2^{ème} ligne de traitement en France peut être estimée entre 2 612 et 3 238 patients.

Il n'est cependant pas possible d'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. Il existe aussi potentiellement des patients qui recevront le protocole DPd en troisième ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié. De plus, la proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide n'est pas connue.

A noter que la population cible de l'association DPd à partir de la 2^{ème} ligne de traitement est déjà incluse dans la population cible de DARZALEX (daratumumab) en 1^{ère} ligne de traitement.^{4,3}

Estimation

Au vu de ces éléments, la population cible incidente de DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an.

³¹ Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P, Yong K. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol. 2016 Oct;175(1):66-76.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 juin 2021 Date d'examen : 6 octobre 2021 Date d'adoption : 20 octobre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>DARZALEX 1800 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon de 15 mL (CIP : 34009 302 122 0 2)
Demandeur	Laboratoire JANSSEN CILAG
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/06/2020 Date de l'extension d'indication (faisant l'objet du présent avis) : 21/06/2021 PGR européen
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

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1. Définition des types de réponses selon l'International Myeloma Working Group (2016)

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

Annexe 2. Résultats des analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal (étude APOLLO ; population ITT ; date d'analyse du 21/07/2020)

