



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 MARS 2022

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au protocole Rd associant lénalidomide et dexaméthasone.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 hématopoïétique.

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

- soit par lénalidomide (REVLIMID) associé à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, et à l'anticorps monoclonal anti-CD38 daratumumab (DARZALEX) (protocole DRd),

- soit par bortézomib (VELCADE), melphalan, prednisone et daratumumab (protocole D-VMP) pour une durée de traitement fixe.

Place du médicament

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 désormais en termes de survie globale, le protocole D-Rd est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole Rd pour le traitement des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

En l'absence de données comparatives directes, la place du protocole D-Rd vis-à-vis du protocole D-VMP (associant le bortézomib, le melphalan et la prednisone au daratumumab) disponible dans la même indication, n'est pas connue. Le choix doit donc se faire en prenant en compte les caractéristiques du patient et de la maladie, le profil de tolérance des protocoles et les préférences du patient.

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 dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), et est également rapporté dans la littérature. 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.

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.

Motif de l'examen	Réévaluation de l'ASMR et de la place dans la stratégie suite à la demande de la Commission formulée dans son avis du 20/04/2020 ¹
Indication concernée	« DARZALEX est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. »
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) par rapport au protocole Rd, administrés jusqu'à progression, en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; HR = 0,68 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,86], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 56 mois, - des données ayant démontré la supériorité de cet ajout en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0,56 IC_{95%} [0,43 – 0,73], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 28 mois, et malgré : - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, faute de données robustes sur ce critère, - la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 avec le protocole D-Rd par rapport au protocole Rd (96 % versus 88 %), ayant concerné principalement les neutropénies sévères (54 % versus 37 %) et les pneumonies sévères (19 % versus 11 %), la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
ISP	DARZALEX (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
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 désormais en termes de survie globale, le protocole D-Rd est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole Rd pour le traitement des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de données comparatives directes, la place du protocole D-Rd vis-à-vis du protocole D-VMP (associant le bortézomib, le melphalan et la prednisone au daratumumab) disponible dans la même indication, n'est pas connue. Le choix doit donc se faire en prenant en compte les caractéristiques du patient et de la maladie, le profil de tolérance des protocoles et les préférences du patient. 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 dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), et est également rapporté dans la littérature. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux. Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en

	cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.
Population cible	La population cible de DARZALEX (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches est au maximum de 3 200 nouveaux patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation de l'ASMR et de la place dans la stratégie de la spécialité DARZALEX (daratumumab) conformément aux recommandations précédemment émises par la Commission dans son avis du 22/04/2020, concernant son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication : « en association avec le légalidomide 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 ».

Pour rappel, dans son avis du 22/04/2020, la Commission de la Transparence avait octroyé à DARZALEX (daratumumab) en association au légalidomide et à la dexaméthasone un service médical rendu (SMR) important et avait considéré que DARZALEX (daratumumab) en association au légalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd) apportait 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. La Commission avait souhaité réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans cette indication lorsque les données de survie globale de l'étude seraient disponibles, ce qui fait l'objet de la présente réévaluation.¹

Sur la base des données désormais disponibles de survie globale de l'étude MAIA, le laboratoire revendique une ASMR modérée (de niveau III) par rapport au protocole Rd.

02 INDICATIONS

Myélome multiple

DARZALEX est indiqué :

- **en association avec le légalidomide 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 légalidomide 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 légalidomide et qui étaient réfractaire au légalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du légalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.
- 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. »

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de DARZALEX en association au légalidomide et à la dexaméthasone en date du 22/04/2020

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une hémopathie maligne rare, due à la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). L'évolution d'une MGUS vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Le diagnostic est posé sur la présence de deux critères : Ig monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration, et plasmocytose médullaire $\geq 10\%$, et confirmé à l'aide d'un myélogramme par ponction médullaire, qui permet de détecter l'infiltration plasmocytaire quantitativement et qualitativement anormale. Un bilan d'imagerie est nécessaire pour évaluer l'atteinte osseuse. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans².

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018³. La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)⁴ nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{5,6}.

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 hématopoïétique (ACSH). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans⁷. DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut d'éligibilité à l'ACSH, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou lénalidomide) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (bortézomib) et/ou du melphalan^{1,8,9}.

En cas de non-éligibilité à une autogreffe de cellules souches (en raison notamment de l'âge, de comorbidités et/ou de l'état général du patient), les protocoles de chimiothérapie pouvant être associés à une immunothérapie anti CD38 telle que le daratumumab, sont^{5,6} :

- Le protocole D-VMP constitué par DARZALEX (daratumumab) administré jusqu'à progression de la maladie, en association au protocole VMP associant VELCADE (bortézomib) au melphalan et à

² HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

³ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome> (consulté le 08/01/2020)

⁴ 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 <10 g/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).

⁵ 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.

⁶ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Multiple Myeloma. Version 2. 2020

⁷ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole VTD

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole MPV

la prednisone. Le protocole D-VMP a récemment démontré sa supériorité en termes de survie globale sur le protocole VMP¹⁰.

- Le protocole D-Rd, objet de la présente réévaluation, associant DARZALEX (daratumumab) au REVLIMID (légalidomide) et à la dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie, ayant démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd¹.

Le protocole V-Rd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (légalidomide) et la dexaméthasone figure dans les recommandations actuelles. Cependant, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (légalidomide) dans cette indication était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication (avis du 01/04/2020)¹¹.

A noter que la bendamustine (LEVACT) en association à la prednisone est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients de plus de 65 ans non éligibles à une ACSH qui présentent une neuropathie au diagnostic, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib¹².

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

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de DARZALEX en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone en date du 22/04/2020.

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence de REVLIMID en association au bortézomib et à la dexaméthasone en date du 01/04/2020.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence de LEVACT en date du 29/06/2016.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

05.1 Médicaments

Il s'agit des protocoles :

- Rd, associant le lénalidomide (REVLIMID) à la dexaméthasone, jusqu'à progression de la maladie, **Erreur ! Signet non défini.**
- D-VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone pour une durée fixe associé au daratumumab (DARZALEX) en monothérapie jusqu'à progression de la maladie

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

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

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

*classe pharmaco-thérapeutique

Le protocole VRd associant le bortézomib (VELCADE) pour une durée fixe au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone jusqu'à progression dispose également d'une AMM dans la même situation clinique depuis le 13 mai 2019. Dans son avis du 01/04/2020, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (lénalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication.¹¹ Le protocole VRd n'est donc pas considéré comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en 1^{ère} ligne de traitement du myélome multiple chez des patient non éligibles à une greffe de cellules souches.

Bien que disposant d'une AMM en 1^{ère} ligne chez des patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, le protocole MPT a été supplanté par le protocole Rd, qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale (étude FIRST **Erreur ! Signet non défini.**, avis CT 25/01/2017 **Erreur ! Signet non défini.**). Par conséquent, le protocole MPT n'est plus considéré comme un CCP.

Enfin, bien que son utilisation reste très limitée dans cette indication, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortézomib. Elle est considérée comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.¹²

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

Conclusion

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

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM aux Etats-Unis

La spécialité DARZALEX (daratumumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne, à savoir : " DARZALEX is a CD38-directed cytolytic antibody indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma in combination with lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed patients who are ineligible for autologous stem cell transplant."

Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non : préciser	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	En cours	-
Italie	Oui	Celle de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 avril 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 DRd) jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd, le

	protocole DRd est un traitement de première intention des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent d'une AMM : D-VMP (association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone) et désormais DRd. A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles. La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être réévaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole DRd) 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 DRd par rapport à Rd (24 % versus 7 %) même s'il n'est pas démontré que la MRD est un critère de substitution de la survie globale à ce jour, mais au regard : - de l'absence de gain démontré en survie globale à la date de l'analyse, - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, - et de la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 avec le protocole DRd par rapport au protocole Rd (90 % versus 83 %) ayant concerné principalement les neutropénies (50 % versus 35 %) et les pneumonies (14 % versus 8 %), la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole Rd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
Etudes demandées	Sans objet.
Autres recommandations	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

Les résultats précédemment évalués par la Commission dans son avis du 22/04/2020 et rappelés ci-dessous étaient issus de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après l'observation de 240 événements du critère de jugement principal (survie sans progression) avec un suivi médian de 28 mois (analyse du 24 septembre 2018). A la date de cette analyse, les données de survie globale étaient encore immatures (médiane non atteinte dans les deux groupes)¹.

Les nouveaux résultats fournis dans le cadre de cette réévaluation sont ceux de la troisième analyse intermédiaire (seconde analyse intermédiaire de la survie globale), tel que prévue au protocole, réalisée après l'observation de 377 événements de survie sans progression et 273 décès, avec un suivi médian de 56 mois (analyse du 19 février 2021).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 22/04/2020)¹

Référence	Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma ¹³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02252172
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole DRd) par rapport au lénalidomide et la dexaméthasone (protocole Rd), en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparative versus Rd (lénalidomide + dexaméthasone). La randomisation (1:1) a été stratifiée sur : - le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), - la région géographique (Amérique du Nord versus autres régions), - l'âge (<75 ans versus ≥75 ans)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10/03/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/09/2018 Etude conduite dans 176 centres dans 14 pays (dont 45 centres en France ayant inclus 312 patients)
Principaux critères d'inclusion	• Patients âgés de 18 ans ou plus, • Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous : - Critères diagnostiques d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie et de lésions osseuses (critères CRAB) - Plasmocytose médullaire monoclonale ≥ 10% documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, - Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : ○ Myélome multiple à IgG : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 1,0 g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou ○ Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique ≥ 0,5 g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou

¹³ Facon T, Kumar S, Plesner T et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2019 ;380:2104-15.

	○ Myélome multiple à chaîne légère sans maladie mesurable dans le sang ou les urines : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 10 mg/dL et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, • Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligible à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, soit en raison d'un âge de 65 ans ou plus, soit chez les patients de moins de 65 ans, en présence d'une comorbidité ayant un impact négatif sur la tolérance de la chimiothérapie intensive (cette comorbidité devait être examinée par le promoteur avant la randomisation) • Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2.
Principaux critères de non inclusion	• Amylose-AL primitive, gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou myélome multiple indolent, • Maladie de Waldenström ou autre affection comportant une immunoglobuline monoclonale mais sans infiltration médullaire par des plasmocytes clonaux associée à des lésions lytiques osseuses, • Antécédent ou traitement systémique en cours ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le myélome multiple, à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours), • Diagnostic de leucémie à plasmocytes ou syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et altérations cutanées), • Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 5 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, des carcinomes in situ du col de l'utérus, • Radiothérapie ou plasmaphérèse pendant respectivement les 14 et 28 jours précédant l'inclusion, • Localisations méningées du myélome multiple, • Bronchopneumopathie chronique obstructive avec un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) $< 50\%$ de la valeur théorique, asthme non contrôlé ou antécédent d'asthme persistant modéré à sévère dans les 2 années précédant l'inclusion, • Affections concomitantes cliniquement significatives.
Schéma de l'étude	Principaux critères d'éligibilité : • MMND non éligibles à la greffe • Statut ECOG 0-2 Facteurs de stratification • Stade ISS (I vs II vs III) • Zone géographique (Amérique du Nord vs autres) • Âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans) Randomisation 1:1 DRd (N=368) Daratumumab (16 mg/kg IV) Cycles 1-2: hebdomadaire Cycles 3-6: toutes les 2 semaines Cycles 7+: toutes les 4 semaines jusqu'à progression R: 25 mg PO Jours 1 à 21 de chaque cycle jusqu'à progression d: 40 mg PO ou IV hebdomadaire jusqu'à progression Rd (N=369) R: 25 mg PO Jours 1 à 21 de chaque cycle jusqu'à progression d: 40 mg PO ou IV hebdomadaire jusqu'à progression Cycle: 28 jours Critère de jugement principal: • SSP Critères de jugement secondaires évalués selon une hiérarchie : 1. Taux $\geq$ RC 2. Taux $\geq$ TBRP 3. Taux de MRD négative 4. Taux de réponse globale 5. Survie globale Autres : tolérance DRd = daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; ISS = International Staging System ; IV = Intraveineuse ; MMND = Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué ; MRD = Minimal Residual Disease ; PO = Per Os ; RC = Réponse Complète ; Rd = lénalidomide, dexaméthasone ; SSP = Survie Sans Progression ; TBRP = Très Bonne Réponse Partielle.

Figure 1 : Etude MAIA – Schéma de l'étude

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : <u>Groupe daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DRd)</u> : jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable <u>Groupe lénalidomide/dexaméthasone (Rd)</u> : jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable - daratumumab : 16 mg/kg par perfusion IV, une fois par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 et 2), toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis toutes les 4 semaines (à partir du cycle 7). Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients avant chaque perfusion de daratumumab : 40 mg de dexaméthasone 1h avant chaque perfusion (20 mg chez patients ≥ 75 ans ou IMC $< 18,5$) + paracétamol 650-1000 mg IV ou PO + diphenhydramine 25-50 mg IV ou PO. Afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu chez les patients à risque de complications respiratoires. - lénalidomide : 25 mg/j PO les jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours pour les patients présentant une clairance à la créatinine > 50 mL/min (10 mg/j en cas de clairance à la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min). - dexaméthasone : 40 mg PO une fois par semaine (20 mg si patients ≥ 75 ans ou IMC $< 18,5$). En cas d'intolérance, des réductions de dose ou des interruptions de traitement pouvaient être mises en œuvre, selon un schéma décrit par le protocole. Pendant la période de suivi, les patients ayant arrêté le traitement devaient être suivis jusqu'à progression de la maladie, instauration d'un nouveau traitement du myélome multiple, décès, retrait du consentement, perte de vue ou fin de l'étude. Après progression, un suivi était prévu au moins toutes les 16 semaines., afin de collecter le traitement ultérieur, la Survie Sans Progression 2 (SSP2) évaluée par les investigateurs, les nouveaux cancers survenant sous traitement ou au cours du suivi et la survie. <u>Traitements concomitants</u> : pendant toute la durée de l'étude, les traitements concomitants du myélome multiple étaient autorisés (par ex. prévention des thromboses veineuses profondes, traitement par bisphosphonates, prévention des infections...).
Critère de jugement principal	La survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression ou du décès quelle qu'en soit la cause (analyse ITT), évaluée selon un algorithme basé sur les critères de l'IMWG¹⁴ et revue par un comité indépendant.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> : 1. TRC (taux de réponse complète) : réponses complètes stringentes, réponses complètes, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par une immunofixation négative dans le sérum et l'urine, et une disparition complète de tout plasmocytome des tissus mous, et $\leq 5\%$ de plasmocytes dans la moelle osseuse, 2. Taux de TBRP (très bonne réponse partielle) : réponses complètes stringentes, réponses complètes et très bonnes réponses partielles, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG et définie par des protéines M sérique et urinaire détectables par immunofixation mais pas par électrophorèse ; ou réduction d'au moins 90 % de la protéine M sérique, et protéine M urinaire < 100 mg par 24 h, 3. MRD (maladie résiduelle minimale) indétectable (seuil de 10^{-5}), définie par la présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une réponse complète, 4. TRG (taux de réponse globale) : réponses complètes stringentes, réponses complètes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles, évaluée par un algorithme selon les critères de l'IMWG, 5. SG (survie globale), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <u>Autres critères de jugement secondaires ou exploratoires</u> : 9 critères de jugements secondaires ou exploratoires ont été définis dont 5 jugés intéressants d'un point de vue médical :

¹⁴ International Myeloma Working Group

	- Temps jusqu'à progression (délai entre la randomisation et la progression ou le décès en raison de la progression de la maladie), - Survie sans progression 2 (SSP2, délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause pendant le traitement suivant), - Délai jusqu'au traitement suivant (délai entre la randomisation et la prise d'une ligne ultérieure de traitement pour le myélome multiple), - Délai jusqu'à la réponse (délai entre la randomisation et la 1^{ère} réponse), - Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC-QLQ-C30¹⁵ et EQ-5D-5L¹⁶).
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une diminution du risque de progression ou de décès de 25 % (HR = 0,75) entre les deux groupes de traitement, la SSP attendue dans le groupe Rd étant de 24 mois, avec une puissance de 80 %, un risque alpha bilatéral de 0,05 et un nombre d'événements attendus de 390 (progression ou décès), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 730 (365 par groupe). Ce nombre tient compte de possibles sorties d'étude (5 %).
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal (survie sans progression) :</u> Deux analyses intermédiaires étaient prévues pour l'évaluation de la SSP : - 1^{ère} analyse intermédiaire (analyse de tolérance) après que 100 patients aient reçu le traitement pendant ≥ 8 semaines ou aient arrêté le traitement ; - 2^{ème} analyse intermédiaire (analyse d'efficacité et de tolérance) après la survenue de 234 événements (progression ou décès). L'analyse principale de la SSP était prévue lors de la survenue de 390 événements. En cas de différence significative lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire, cette analyse de la SSP n'aurait pas lieu. Les méthodes de Lan-DeMets et O'Brien-Flemming permettaient de prendre en compte la multiplicité des analyses (risque alpha consenti pour la 2^{ème} analyse intermédiaire de 0,0076 et pour l'analyse finale de 0,0476). Les médianes de SSP ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et un test du logrank stratifié a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Le HR a été estimé selon un modèle de Cox stratifié. Des analyses exploratoires de sensibilité étaient prévues au protocole lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSP ainsi que des analyses en sous-groupe selon l'âge (< 75 ans et ≥ 75 ans), le stade ISS à l'inclusion (I, II ou III), la région géographique (Amérique du Nord et autres régions), le sexe, la fonction rénale et la fonction hépatique à l'inclusion, le type de myélome, le risque cytogénétique et le statut de performance ECOG. <u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u> En cas de significativité sur le critère de jugement principal (SSP) démontrée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire ou l'analyse finale, les critères de jugement secondaires étaient évalués, selon l'ordre hiérarchique suivant : - RC (réponse complète) - TBRP (très bonne réponse partielle) - MRD (maladie résiduelle minimale) - TRG (taux de réponse globale) - SG (survie globale) Pour 4 d'entre eux (RC, TBRP, MRD et TRG), deux analyses étaient prévues, au moment de la 2^{ème} analyse intermédiaire et de l'analyse finale de la SSP. Le risque alpha était contrôlé selon les méthodes de O'Brien-Fleming et Lan-DeMets (risque alpha consenti de 0,0244 lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire et de 0,0428 lors de l'analyse finale). Les comparaisons entre les groupes pour ces critères ont été réalisées selon un test de Cochran Mantel Haenszel.

¹⁵ L'EORTC QLQ-C30 est un score validé et spécifique du cancer, permettant de rendre compte de l'impact des stratégies de prise en charge sur la qualité de vie dans son aspect multidimensionnel. Il est composé de 5 échelles fonctionnelles (capacité fonctionnelle, capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir, état émotionnel, capacité cognitive, capacité à maintenir les relations sociales), de 3 échelles de symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur), de différents items mesurant les symptômes habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, manque d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières) et d'une échelle de santé globale et de qualité de vie globale.

¹⁶ L'EQ-5D-5L est un questionnaire européen de qualité de vie en 5 dimensions sur 5 niveaux : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression plus une échelle visuelle analogique décrivant l'état de santé. Le score des 5 dimensions permet de calculer un score unique (score d'utilité) variant de 0 à 1, représentant l'état de santé global.

Pour l'analyse de la SG, trois analyses étaient prévues. Afin de prendre en compte la multiplicité des analyses, le risque alpha a été contrôlé selon un modèle linéaire :

- 1^{ère} analyse intermédiaire de la SG réalisée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SSP : risque alpha alloué de 0,0001 ;
- 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG réalisée lors de l'analyse principale de la SSP : risque alpha déterminé en fonction du nombre de décès ;

En cas de significativité de la SSP à la deuxième analyse intermédiaire de l'étude qui devenait alors l'analyse principale, le plan d'analyse statistique prévoyait que le protocole devait être amendé pour prévoir la 2^{ème} analyse intermédiaire de la SG approximativement au moment où l'analyse principale de la survie sans progression aurait dû avoir lieu (cf. Amendement 5).

- L'analyse finale de la SG et la fin de l'étude devaient avoir lieu après la survenue de 330 décès ou 7 ans après le dernier patient randomisé, afin de mettre en évidence une diminution de 27 % du risque de décès ($HR = 0,73$) entre les deux groupes, avec une puissance de 80 % et un risque alpha bilatéral global de 0,05.

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

Populations d'analyse :

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

Principaux amendements au protocole :

- Amendement 3 (2 novembre 2016) :
 - o Mise à jour des critères de réponse et de MRD indétectable selon les nouvelles définitions de l'IMWG¹⁷
- Amendement 4 (22 mai 2017) :
 - o Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable dans les 2 groupes (au lieu de 24 mois initialement dans le groupe Rd),
 - o Extension de la durée d'étude de 5 à 7 ans, afin d'observer les 330 décès prévus initialement.
- Amendement 5 (15/01/2019) : suite aux résultats significatifs de la deuxième analyse intermédiaire :
 - o Possibilité de cross-over : l'étude est modifiée pour permettre aux patients du bras A (légalidomide et dexaméthasone [Rd] seuls) d'accéder au daratumumab après confirmation par l'investigateur de la progression de la maladie (PD)
 - o Les détails des analyses intermédiaires prévues ont été révisés tel que prévu dans le plan d'analyse statistique en cas de significativité lors de la deuxième analyse intermédiaire de l'étude. Il est décrit que la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale aura lieu lorsqu'environ 260 événements de décès seront survenus, correspondant approximativement au moment où l'analyse principale de la survie sans progression aurait dû avoir lieu.
- Amendement 6 (12/06/2019) :
 - o Changements apportés suite à l'identification d'un nouveau risque important (réactivation du virus de l'hépatite B [VHB])

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

Résultats :

Effectifs

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

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

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

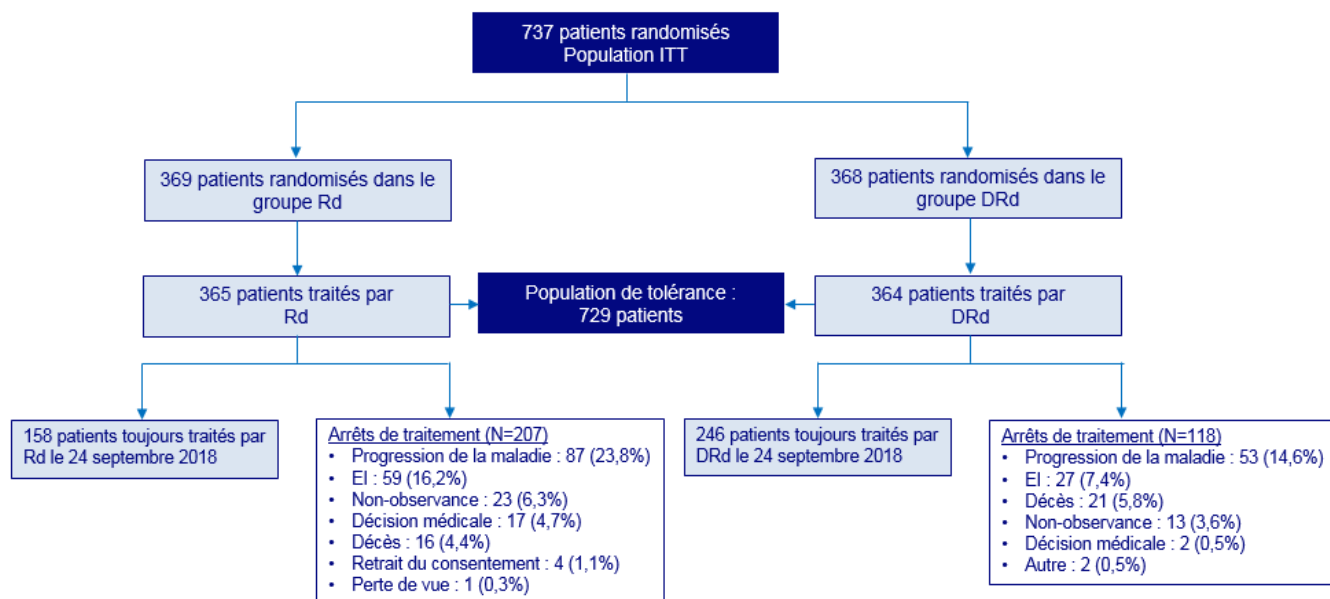


Figure 2 : Disposition des patients inclus dans l'étude MAIA

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

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

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MAIA

	Rd (N=369)	DRd (N=368)	Total (N=737)
Age (années)			
Médiane (min-max)	74,0 (45 – 89)	73,0 (50 - 90)	73,0 (45 - 90)
< 65, n (%)	4 (1,1%)	4 (1,1%)	8 (1,1%)
65 - <70, n (%)	73 (19,8%)	74 (20,1%)	147 (19,9%)
70 - <75, n (%)	131 (35,5%)	130 (35,3%)	261 (35,4%)
≥ 75, n (%)	161 (43,6%)	160 (43,5%)	321 (43,6%)
Sexe, n (%)			
Hommes	195 (52,8%)	189 (51,4%)	384 (52,1%)

	Rd (N=369)	DRd (N=368)	Total (N=737)
Indice ECOG, n (%)			
0	123 (33,3%)	127 (34,5%)	250 (33,9%)
1	187 (50,7%)	178 (48,4%)	365 (49,5%)
≥ 2	59 (16,0%)	63 (17,1%)	122 (16,6%)
Type de myélome par immunofixation ou dosage des chaînes légères, n (%)			
IgG	246 (66,7%)	241 (65,5%)	487 (66,1%)
IgA	71 (19,2%)	70 (19,0%)	141 (19,1%)
IgM	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
IgD	4 (1,1%)	2 (0,5%)	6 (0,8%)
IgE	1 (0,3%)	0	1 (0,1%)
Chaîne légère	38 (10,3%)	46 (12,5%)	84 (11,4%)
Kappa	21 (5,7%)	19 (5,2%)	40 (5,4%)
Lambda	13 (3,5%)	21 (5,7%)	34 (4,6%)
CLL-Kappa ^a	4 (1,1%)	6 (1,6%)	10 (1,4%)
Biclonal	8 (2,2%)	8 (2,2%)	16 (2,2%)
Score pronostique (ISS)^b, n (%)			
I	103 (27,9%)	98 (26,6%)	201 (27,3%)
II	156 (42,3%)	163 (44,3%)	319 (43,3%)
III	110 (29,8%)	107 (29,1%)	217 (29,4%)
Ancienneté du diagnostic (mois)			
Médiane (min-max)	0,89 (0,0 - 14,5)	0,95 (0,1 - 13,3)	0,92 (0,0 - 14,5)
Anomalies cytogénétiques, n (%)			
Risque standard	279 (86,4%)	271 (85,0%)	550 (85,7%)
Haut risque ^c	44 (13,6%)	48 (15,0%)	92 (14,3%)
del17p	29 (9,0%)	25 (7,8%)	54 (8,4%)
t(4 ;14)	12 (3,7%)	21 (6,6%)	33 (5,1%)
t(14 ;16)	5 (1,5%)	4 (1,3%)	9 (1,4%)
CLL = Chaînes Légères Libres ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; ISS = International Staging System ; del = délétion ; t = translocation.			
^a Inclut les patients sans immunofixation positive mais pour lesquels des chaînes légères libres kappa ont été détectées par dosage.			
^b Le score ISS est basé sur la combinaison de la β2-microglobuline et l'albumine sériques.			
^c Un haut risque cytogénétique est défini par un test FISH / caryotype positif à del17p, t(14 ;16) ou t(4 ;14).			

► Critère de jugement principal : Survie sans progression évaluée par un comité indépendant – population ITT

A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole (24/09/2018), après un suivi médian de 28 mois, 240 évènements ont été observés : 143/369 (39 %) dans le groupe Rd et 97/368 (26 %) dans le groupe DRd. Cette analyse a été considérée comme l'analyse finale de la SSP.

La médiane de SSP dans le groupe Rd a été de 31,9 mois [IC95% : 28,9 – NA] et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd, cf. figure 2. La comparaison entre les deux groupes a montré une diminution statistiquement significative du risque de progression ou décès de 44 % en faveur du groupe DRd : HR = 0,56 [IC95% : 0,43 – 0,73]; p < 0,0001 (inférieur au seuil de 0,00855 redéfini dans le protocole). La SSP à 2 ans a été estimée à 62 % dans le groupe Rd versus 76 % dans le groupe DRd.

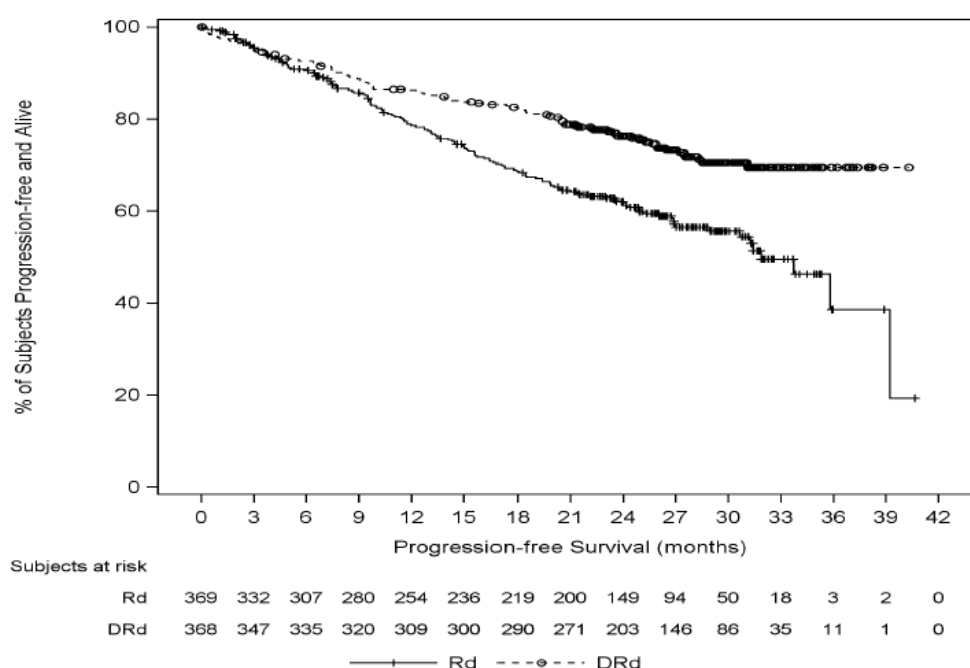


Figure 2 : Estimation de Kaplan Meier de la survie sans progression dans l'étude MAIA – Population ITT – Analyse principale (24 septembre 2018)

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

Les résultats sur les 4 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir, dans l'ordre : RC (réponse complète), TBRP (très bonne réponse partielle), MRD (maladie résiduelle minimale) et TRG (taux de réponse globale) ont montré une différence statistiquement significative en faveur du groupe DRd par rapport au groupe Rd (valeur de p inférieure au seuil de significativité prévu de 0,0244). Ils sont présentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'étude MAIA

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

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

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

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Au total, 9 autres critères de jugements avaient été définis. En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha, les résultats sont exploratoires et ne permettaient pas de conclure de manière robuste (cf avis du 22/04/2020).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation (analyse du 19/02/2021)

► Nouveaux résultats de survie globale - population ITT

Pour rappel, le protocole de l'étude MAIA prévoyait l'analyse de 5 critères de jugements secondaires hiérarchisés. Les 4 premiers critères ayant déjà démontré leur significativité statistique lors de l'analyse principale, le 5^{ème} critère, à savoir la survie globale, pouvait être analysé de façon robuste.

A la date de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale (19 février 2021) prévue au protocole selon l'amendement 5 (cf. 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées) et conformément au plan d'analyse statistique, après un suivi médian de 56 mois, un total de 273 patients étaient décédés : 117 (31,8 %) dans le groupe DRd versus 156 (42,3 %) dans le groupe Rd, soit une amélioration statistiquement significative de la survie globale en faveur du groupe DRd ; HR = 0,68 ; IC95% [0,53 ; 0,86] ; p = 0,0013, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0414 prédéfini pour la significativité statistique.

A cette date, les médianes de survie globale n'étaient atteintes dans aucun des deux groupes.

Tableau 3 : Résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie globale (5^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé) - analyse du 19/02/2021- étude MAIA - population ITT

	Rd N=369	DRd N=368
Nombre de décès, n (%)	156 (42,3%)	117 (31,8%)
Nombre de patients censurés, n (%)	213 (57,7%)	251 (68,2%)
Médiane [IC95%], (mois)	NE [55,69 ; NE]	NE [NE ; NE]
Hazard ratio [IC95%] p	0,68 [0,53 ; 0,86] p = 0,0013	

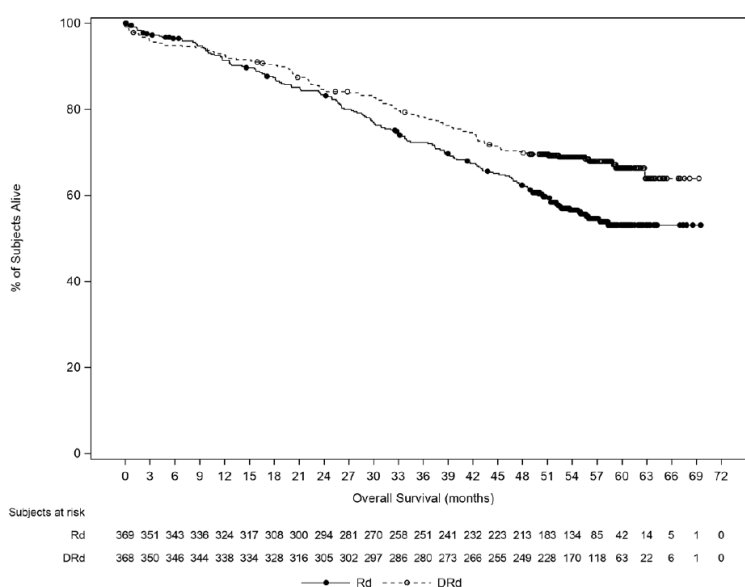


Figure 3 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude MAIA – Population ITT – analyse intermédiaire de la survie globale du 19 février 2021

► Résultats actualisés sur le critère de jugement principal et sur les premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le laboratoire a fourni les résultats actualisés du critère de jugement principal (survie sans progression) et de trois des quatre premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, à savoir la RC (réponse complète), la TBRP (très bonne réponse partielle), et le TRG (taux de réponse globale). Ces critères avaient déjà permis de conclure à la supériorité du groupe DRd par rapport au groupe Rd et ces nouveaux résultats correspondent donc à une analyse exploratoire de suivi.

A la date de la nouvelle analyse (19/02/2021), après un suivi médian de 56 mois, la médiane de survie sans progression n'a toujours pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 34,4 mois IC95% : [29,6 ; 39,2] dans le groupe Rd ; HR= 0,53 ; IC95% : [0,43 ; 0,66].

Les résultats actualisés pour l'ensemble de ces critères sont cohérents avec les résultats de l'analyse principale précédemment exposés.

08.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation.

Pour rappel, compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse de la qualité de vie aucune conclusion formelle n'avait pu être tirée des résultats initialement présentés.

08.3 Tolérance

8.3.1 Rappel des données de l'étude MAIA précédemment examinées par la Commission (avis du 22/04/2020)

► Population de tolérance

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

► Événements indésirables fréquents (EI)

Les EI les plus fréquents (fréquence > 30 % dans le groupe DRd ou différence ≥ 10 % entre les 2 groupes) ont été respectivement dans le groupe DRd versus le groupe Rd :

- la neutropénie (57 % versus 42 %),
- la diarrhée (57 % versus 46 %),
- la constipation (41 % versus 36 %),
- la fatigue (40 % versus 29 %),
- les œdèmes périphériques (39 % versus 29 %),
- l'anémie (35 % versus 38 %),
- la nausée (32 % versus 23 %),
- une douleur dorsale (34 % versus 26 %),
- un amaigrissement (28 % versus 17 %) et
- la toux (28 % versus 16 %).

► Événements indésirables de grades ≥ 3 et EI graves (EIG)

Une proportion d'EI de grades ≥ 3 plus importante avait été observée dans le groupe DRd par rapport au groupe Rd : 90 % versus 83 %. Les EI de grades 3-4 les plus fréquents avaient été la neutropénie (50 % dans le groupe DRd versus 35 % dans le groupe Rd), la leucopénie (11 % versus 5 %) et la pneumonie (14 % versus 8 %).

La fréquence des EIG avait été similaire entre les 2 groupes de traitement (63 %). L'EIG le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes avait été la pneumonie (13 % et 7 % respectivement).

Les autres EI ont notamment été la bronchite (3,3 % *versus* 1,4 %) et les troubles musculo squelettiques (11 % *versus* 9 %).

► Décès

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

► Arrêts de traitement

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

► Événements indésirables d'intérêt particulier

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

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

8.3.2 Actualisation des données de tolérance de l'étude MAIA à l'appui de cette réévaluation (analyse du 19/02/2021)

► Population de tolérance

A la date de la troisième analyse intermédiaire (19 février 2021), la population de tolérance était la même qu'au moment de l'analyse principale (729 patients, 364 dans le groupe DRd et 365 dans le groupe Rd). La durée médiane d'exposition au traitement était de 48 mois dans le groupe DRd et de 23 mois dans le groupe Rd et la durée médiane de suivi pour l'ensemble des patients était de 56 mois.

► Événements indésirables fréquents (EI)

Les EI les plus fréquents (fréquence > 30 % dans l'un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Liste des EI les plus fréquents (>30% dans au moins un des groupes) - étude MAIA - Analyse du 19/02/2021

	Rd N=365	DRd N=364
Total EI	363 (99,5%)	364 (100,0%)
Diarrhée	187 (51,2%)	239 (65,7%)
Neutropénie	165 (45,2%)	223 (61,3%)
Fatigue	114 (31,2%)	162 (44,5%)
Constipation	137 (37,5%)	157 (43,1%)
Œdème périphérique	115 (31,5%)	155 (42,6%)
Anémie	150 (41,1%)	154 (42,3%)
Douleur dorsale	109 (29,9%)	149 (40,9%)
Asthénie	100 (27,4%)	134 (36,8%)
Nausées	88 (24,1%)	132 (36,4%)
Bronchite	85 (23,3%)	124 (34,1%)
Toux	64 (17,5%)	122 (33,5%)
Insomnie	116 (31,8%)	122 (33,5%)
Dyspnée	63 (17,3%)	117 (32,1%)
Amaigrissement	69 (18,5%)	111 (30,5%)
Pneumonie	66 (18,1%)	110 (30,2%)
Spasmes musculaires	84 (23,0%)	110 (30,2%)
Neuropathie périphérique sensitive	65 (17,8%)	110 (30,2%)

► **Événements indésirables de grades ≥ 3 et EI graves (EIG)**

Les EI grades 3 ou 4 liés au traitement ont été signalés chez la majorité des patients de l'étude : 96 % des patients du groupe DRd et 88 % des patients du groupe Rd. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement les plus fréquents ont été la neutropénie (rapportés chez 54% des patients du groupe DRd versus 37% dans le groupe Rd), la pneumonie (19 % versus 11 %), l'anémie (17% versus 22%) et la lymphopénie (16% versus 11%).

Lors de cette nouvelle analyse, la fréquence des EIG a été de 77 % dans le groupe DRd versus 70 % dans le groupe Rd. La pneumonie a été l'EIG le plus fréquent (18 % versus 11%).

► **Décès**

Un EI survenu au cours du traitement a conduit au décès de 9,3 % des patients du groupe DRd et 8,8 % des patients du groupe Rd. Parmi ces 66 décès dont l'origine est un EI, 7 ont été liés au daratumumab.

Le seul EI ayant entraîné le décès chez plus d'un patient du groupe DRd était la pneumonie (2 patients, 0,5 %). Dans le groupe Rd, les EI ayant entraîné le décès rapporté chez plus d'un patient étaient une pneumonie, un infarctus du myocarde (3 patients, 0,8 %), un arrêt cardiaque, une détérioration générale de l'état de santé et un sepsis (2 patients, 0,5 %).

► **Arrêts de traitement**

Des EI avaient conduit à l'arrêt du traitement de l'étude chez 13 % des patients du groupe DRd versus 23 % dans le groupe Rd.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

Des tumeurs malignes secondaires ont été signalées chez 74 patients (20 %) du groupe DRd et 46 patients (13 %) du groupe Rd. Ces seconds cancers primitifs ont été :

- des cancers cutanés rapportés chez 14 % des patients du groupe DRd et 7 % des patients du groupe Rd avec principalement des carcinomes baso-cellulaires et des carcinomes épidermoïdes
- des tumeurs solides rapportées chez 5,8 % des patients du groupe DRd versus 4,7 % des patients du groupe Rd avec notamment la survenue d'un cancer secondaire de la prostate chez

4 (1,1 %) versus 2 (0,5 %) patients et d'un adénocarcinome du colon chez 5 (1,4 %) versus 0 patients des groupes DRd et Rd respectivement

- des hémopathies malignes secondaires ont concerné 1,6 % des patients du groupe DRd et 0,8 % des patients du groupe Rd avec notamment 2 cas (0,5 %) de lymphome diffus à grandes cellules B dans le groupe DRd versus 1 cas (0,3 %) dans le groupe Rd et 2 cas (0,5 %) de lymphome non-hogkinnen dans le groupe DRd versus aucun cas dans le groupe Rd.

A noter que le RCP de REVLIMID (lénalidomide) mentionne une augmentation de l'incidence de cancers secondaires liée à son utilisation, en particulier certains types de cancers de la peau. La différence observée entre les deux groupes peut s'expliquer par la durée d'exposition aux traitements de l'étude deux fois supérieure dans le groupe DRd (durée médiane de traitement de 47,5 mois dans le groupe DRd et de 22,6 mois dans le groupe Rd).

L'actualisation des données de tolérance n'a pas été réalisée sur les autres EI d'intérêt particulier précédemment rapportés.

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

Le résumé des risques du PGR de DARZALEX (daratumumab) version 9.1 du 11 janvier 2022 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

Les risques importants identifiés sont identiques à ceux du PGR présenté lors de l'évaluation initial. Le risque important potentiel d'immunogénicité a été écarté et retiré du PGR et il a été ajouté dans le RCP cette information (cf. rubrique 5.1 du RCP) : « Immunogénicité : Chez les patients traités par le daratumumab sous forme intraveineuse dans les essais cliniques, moins de 1% des patients ont développé des anticorps anti-daratumumab apparus sous traitement. »

Les deux catégories d'informations manquantes « Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement » et « Toxicité pour la reproduction et le développement » ont été supprimés à la demande du PRAC et la catégorie « Utilisation chez les patients atteints d'amylose AL ayant une atteinte cardiaque grave préexistante » a été ajoutée aux informations manquantes de cette dernière version du PGR. Afin de mieux caractériser l'utilisation et la tolérance de DARZALEX dans ce sous-groupe de patients, le titulaire d'AMM prévoit de mener une étude prospective chez des patients atteints d'Amylose AL nouvellement diagnostiquée en incluant des patients avec une atteinte cardiaque grave.

8.3.4 Données issues des PSUR

Depuis le dernier dossier de transparence déposé pour DARZALEX, un PSUR a été déposé à l'EMA. Ce PSUR, qui a été déposé par le laboratoire, couvre la période du 16 novembre 2019 au 15 novembre 2020. Sur cette période, il n'a pas été identifié de nouveau signal de sécurité.

8.3.5 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. »

08.4 Résumé & discussion

Cette réévaluation de DARZALEX (daratumumab) en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone concerne son indication dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches fait suite à la disponibilité des données de survie globale de l'étude MAIA demandées par la Commission lors de son précédent avis en date du 22/04/2020.

Les nouveaux résultats présentés sont ceux de la troisième analyse intermédiaire prévu au protocole (équivalent à la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale) de l'étude de phase III MAIA (MMY3008), randomisée, comparative, en ouvert, réalisée chez 737 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et considérés non éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH). L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) par rapport au protocole Rd seul (lénalidomide/dexaméthasone).

► Efficacité (dont qualité de vie)

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

Lors de la première évaluation de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication, la supériorité de l'ajout du daratumumab au protocole lénalidomide/dexaméthasone avait été démontrée par l'analyse principale en termes de survie sans progression (SSP, critère de jugement principale). Après un suivi médian de 28 mois, 39 % de progression ou décès avaient été observés dans le groupe Rd versus 26 % dans le groupe DRd ; HR = 0,56 ; IC95% [0,43 ; 0,73] ; $p < 0,0001$. La médiane de SSP dans le groupe Rd était alors de 31,9 mois et la médiane dans le groupe DRd n'était pas atteinte.

A la date de la nouvelle analyse, après un suivi médian de 56 mois, la médiane de survie sans progression n'avait toujours pas été atteinte dans le groupe DRd et était de 34,4 mois dans le groupe Rd ; HR= 0,53 ; IC95% [0,43 ; 0,66].

L'analyse hiérarchisée des 4 premiers critères de jugement secondaires avait également permis de conclure à la supériorité de l'ajout du daratumumab au protocole Rd par rapport au protocole Rd seul en termes de :

- RC (réponse complète),
- TBRP (très bonne réponse partielle),
- MRD (maladie résiduelle minimale) indétectable (seuil de 10^{-5}),
- TRG (taux de réponse globale).

Néanmoins, à cette date, après un suivi médian de 28 mois, aucune différence statistiquement significative n'avait été démontrée en termes de survie globale (SG, 5^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec des médianes de SG non atteintes dans les deux groupes de traitement ; HR = 0,78 ; IC95% [0,56 ; 1,10] ; NS.

La nouvelle analyse de la SG prévue au protocole (correspondant à la deuxième analyse intermédiaire de la SG), réalisée après un suivi médian de 56 mois, a permis de conclure à un gain statistiquement significatif de l'ajout du daratumumab au protocole Rd par rapport au protocole Rd seul. A cette date, 117 (31,8 %) patients du groupe DRd étaient décédés versus 156 (42,3 %) patients du groupe Rd ; HR = 0,68 ; IC95% [0,53 ; 0,86] ; p = 0,0013. A cette date, les médianes de survie globale n'étaient atteintes dans aucun des deux groupes.

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée à l'occasion de cette réévaluation. Pour rappel aucune conclusion formelle n'avait pu être tirée des résultats de l'analyse de qualité de vie des patients au cours de l'étude MAIA compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de cette analyse.

■ Tolérance

Avec un suivi médian qui est passé de 28 mois lors de l'analyse initiale à 56 mois lors de la nouvelle analyse, le profil de tolérance du daratumumab rapporté lors de cette nouvelle analyse de l'étude MAIA a été cohérent avec celui décrit lors de la première analyse.

En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, le daratumumab a été à l'origine d'une légère augmentation des toxicités habituellement observées avec ces traitements, principalement de type hématologiques (neutropénies, anémie et lymphopénie). Cependant, les arrêts de traitements liés aux événements indésirables ont été moins fréquents dans le groupe DRd (13 % dans le groupe DRd versus 23 % dans le groupe Rd). La pneumonie a été l'événement indésirable grave le plus fréquent (18 % dans le groupe DRd versus 11% dans le groupe Rd).

Par ailleurs, la fréquence des tumeurs malignes secondaires a augmenté dans les deux groupes par rapport à l'analyse principale. Ceux-ci ont été rapportés chez 20 % des patients du groupe DRd versus 13 % des patients du groupe Rd et ont concernés majoritairement des cancers cutanés, événement indésirable connu du lénalidomide (cf. RCP du REVLIMID). La différence observée entre les deux groupes peut s'expliquer par la durée d'exposition aux traitements de l'étude deux fois supérieure dans le groupe DRd.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié par le dernier PSUR déposé par le laboratoire et aucun nouveau risque n'a été ajouté au PGR du produit. Le risque important potentiel d'immunogénicité a été écarté et retiré du PGR.

■ Discussion

Au total, chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et considérés non éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH), l'ajout du daratumumab au protocole de chimiothérapie Rd (lénalidomide + dexaméthasone) s'est traduit par un allongement de la survie sans progression et désormais de la survie globale par rapport au protocole Rd (gains non quantifiables en raison de la maturité incomplète des données avec des médianes non atteintes dans au moins l'un des deux groupes) au prix d'une toxicité plus importante (notamment cytopénies et pneumonies et également cancers cutanés secondaires liés à un allongement de l'exposition au lénalidomide). Aucun bénéfice en termes de qualité de vie n'a été démontré à ce jour.

Compte tenu :

- des nouvelles données d'efficacité issues de l'étude MAIA (MMY3008) de phase III, randomisée, en ouvert, apportant la démonstration de la supériorité désormais en termes de survie globale de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole de chimiothérapie Rd (lénalidomide + dexaméthasone) par rapport au protocole Rd seul avec un gain absolu non quantifiable (médianes de survie globale non atteintes),
- de la population de l'étude incluant une proportion de patients non négligeable (de l'ordre de 20 %) qui pourrait relever d'une greffe selon les critères d'éligibilité actuels (notamment les patients entre 65 et 70 ans en bon état général et sans comorbidités) ;
- des données de tolérance cohérentes avec celles déjà décrites lors de l'examen initial confirmant la fréquence plus élevée d'événements indésirables sévères (grades ≥ 3) dans le groupe DRd (96 % versus 88 %), avec notamment davantage de neutropénies sévères (54 % versus 37 %) et de pneumonies sévères (19 % versus 11 %) ;

- de la fréquence des tumeurs malignes secondaires plus élevée dans le groupe D-Rd, rapportés chez 20 % des patients du groupe DRd versus 13 % des patients du groupe Rd à la date de la nouvelle analyse concernant principalement des cancers cutanés pouvant être reliés à l'exposition plus longue au lénalidomide dans le groupe D-Rd,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie en l'absence de données robustes,
- et de l'absence de données versus le protocole D-VMP associant le bortézomib (VELCADE), le melphalan et la prednisone au daratumumab, ne permettant pas de le situer par rapport à cette stratégie alternative dans un contexte où ce protocole a également démontré une amélioration de la survie globale ;

il est attendu un impact supplémentaire de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone sur la morbi-mortalité des patients. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande, à savoir le myélome multiple nouvellement diagnostiqué, pour les patients non éligibles à la greffe, les études suivantes sont en cours ou programmées :

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
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	Février 2015
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	Mars 2015
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association à bortézomib + melphalan + dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne	Avril 2018
MMY3019 Cépheus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone en entretien <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas considérée en 1 ^{ère} intention	Novembre 2018

D'autres études interventionnelles de phase III sont également en cours ou programmées dans d'autres indications, à savoir le MM indolent, le MM nouvellement diagnostiqué pour les patients éligibles à la greffe, le MM en rechute et l'amylose à chaînes légères systémique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{5,6}.

Le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2021 intègrent la possibilité d'une ACSH jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général et sans comorbidités⁵.

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

- le protocole D-VMP associant le daratumumab (DARZALEX) jusqu'à progression de la maladie au bortézomib (VELCADE), melphalan et prednisone pour une durée fixe ; l'association à l'anti CD38 ayant démontré sa supériorité en termes de survie globale par rapport au protocole VMP administré seul (avis de la CT du 22/04/2020¹⁰),
- le protocole D-Rd, associant légalidomide (REVLIMID) à la dexaméthasone et au daratumumab (DARZALEX) jusqu'à progression de la maladie ; l'association à l'anti CD38 ayant démontré sa supériorité en termes de survie sans progression par rapport au protocole Rd administré seul¹.

A noter que les dernières recommandations américaines du NCCN et européennes de l'ESMO préconisent par ailleurs l'utilisation du protocole VRd chez les patients inéligibles à l'ACSH^{6,5}. Cependant, dans son avis du 01/04/2020, la Commission a considéré que le service médical rendu par REVLIMID (légalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans cette indication¹¹.

Place de DARZALEX (daratumumab) en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab) au légalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd désormais en termes de survie globale, le protocole D-Rd est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole Rd pour le traitement des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

En l'absence de données comparatives directes, la place du protocole D-Rd vis-à-vis du protocole D-VMP (associant le bortézomib, le melphalan et la prednisone au daratumumab) disponible dans la même indication, n'est pas connue. Le choix doit donc se faire en prenant en compte les caractéristiques du patient et de la maladie, le profil de tolérance des protocoles et les préférences du patient.

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

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

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

010.1 Service Médical Rendu

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert en 1^{ère} ligne chez des patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches,
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié compte tenu de :
 - l'impact de DARZALEX (daratumumab) démontré sur la morbidité et la mortalité dans le cadre de son administration en association au protocole Rd,
 - l'impact non démontré sur la qualité de vie, critère exploratoire de l'étude,
 - mais du schéma posologique de DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone nécessitant une perfusion IV hebdomadaire, toutes les 2 semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à progression, et de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins du patient,
- DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide 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) reste important dans l'indication : « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ».

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) par rapport au protocole Rd, administrés jusqu'à progression, en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; HR = 0,68 ; IC_{95%} [0,53 ; 0,86], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 56 mois,
- des données ayant démontré la supériorité de cet ajout en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0,56 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,73], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 28 mois,

et malgré :

- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, faute de données robustes sur ce critère,
- la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 avec le protocole D-Rd par rapport au protocole Rd (96 % versus 88 %), ayant concerné principalement les neutropénies sévères (54 % versus 37 %) et les pneumonies sévères (19 % versus 11 %),

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

010.3 Population cible

A l'occasion de cette réévaluation, le périmètre de remboursement défini par la Commission en 2020 n'est pas changé. Par conséquent, et en l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée (cf. avis du 22 avril 2020)¹.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 09/03/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>DARZALEX 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 5 ml (CIP : 3400955021803) <u>DARZALEX 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon de 20 ml (CIP : 3400955021810)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/05/2016 Un PGR est associé 20/05/2016 : AMM initiale dans le myélome multiple en monothérapie (3ème ligne). 28/04/2017 : extension d'indication en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur. 31/08/2018 : extension d'indication en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. 19/11/2019 : extension d'indication en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (objet du présent dossier) 20/01/2020 : extension d'indication en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date d'octroi : 17/07/2013) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. 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