

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019****daratumumab*****DARZALEX 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion**

1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 218 0 3)

1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 218 1 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01XC24 (Anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DARZALEX est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Important</u>
ASMR	<p>Compte tenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole MPV (comportant le bortezomib, le melphalan et la prednisone) par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression, sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie à la date de l'analyse, - de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec l'association D-MPV (41,6 % versus 32,5%), avec notamment davantage de pneumonies graves (10,1% versus 3,1%), <p>la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole MPV administré seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p>
ISP	DARZALEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	20 mai 2016 (procédure centralisée) 31 août 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 (objet du présent avis) L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC24 daratumumab

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de DARZALEX (daratumumab), solution à diluer pour perfusion, en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV) dans le « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » (extension d'indication obtenue le 31/08/2018).

Le daratumumab, anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ , 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.

Pour rappel, DARZALEX a fait l'objet de précédentes évaluations par la Commission dans les indications suivantes :

- « 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», indication pour laquelle la Commission avait conclu dans son avis¹ du 22/11/2017, à un SMR important et à l'absence d'ASMR;
- « en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur », indication pour laquelle la Commission avait considéré dans son avis² du 21/02/2018, le SMR important et l'ASMR mineure (IV).

¹ Avis CT du 22/11/2017 – DARZALEX – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15400_DARZALEX_monotherapie_PIC_INS_Avis3_CT15400.pdf

² Avis CT du 21/02/2018 – DARZALEX – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16172_DARZALEX_en_association_PIC_INS_Avis3_CT16172.pdf

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 (objet du présent avis);**
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluait un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- 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. »

04 POSOLOGIE

« *Myélome multiple nouvellement diagnostiqué*

Schéma posologique en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone (traitement par cycles de 6 semaines) pour les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches : La dose de DARZALEX recommandée est de 16 mg/kg de masse corporelle, administrée en perfusion intraveineuse selon le calendrier d'administration suivant (Tableau 1) :

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

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

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

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

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

A noter qu'une modification de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration a été approuvée le 18/12/2018 afin d'inclure la possibilité de répartir la première dose de 16mg/kg (Semaine 1) en 2 doses administrées sur deux jours consécutifs, c'est à dire respectivement 8mg/kg le Jour 1 et 8 mg/kg le Jour 2, sur la base des résultats d'une étude de Phase I (cf. RCP de DARZALEX).

05 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique qui est 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) ; l'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1% par an. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de cas

incidents de myélome multiple est estimé à environ 4 900 patients en France en 2012, avec en moyenne 2 700 décès par an³.

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 symptomatiques⁴ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans⁵.

Lorsque les patients sont inéligibles à une greffe (en raison notamment de leur âge, de leurs comorbidités et/ou de leur état général), le schéma de référence^{6,7} comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe, soit par bortézomib (VELCADE) associé au melphalan et à la prednisone (MPV) pour une durée fixe⁸, soit par lénalidomide (REVLIMID) associé à des faibles doses de dexaméthasone (Rd) jusqu'à progression de la maladie⁹ ; et la Commission avait estimé qu' en l'absence de donnée comparant le protocole Rd et MPV, le choix de l'utilisation de l'un ou de l'autre pouvait se faire en fonction du profil de tolérance des patients⁹. A noter que le protocole Rd a supplanté le protocole MPT associant melphalan à la prednisone et au thalidomide, en raison de sa supériorité en termes de survie globale (étude FIRST¹⁰). Enfin le protocole MPR-R mentionné dans l'AMM de REVLIMID n'est plus recommandé et a obtenu un SMR insuffisant en 2017 (étude MM015)⁹.

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

³ 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

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 < 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).

⁵ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

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

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

⁸ Avis CT du 02/03/2016 – VELCADE – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/velcade_mm_non_pretraite_pic_reev_avis2_ct15114.pdf

⁹ Avis CT du 25/01/2017 – REVLIMID – Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15763_REVLIMID_PIC_EI_myelome_multiple_Avis2_CT15763.pdf

¹⁰ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:906-17.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX en association au bortézomib (VELCADE)/melphalan/prednisone (protocole MPV) sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe.

Il s'agit du bortézomib (VELCADE) associé au melphalan et à la prednisone (protocole MPV) pour une durée fixe⁸ et du lénalidomide (REVLIMID) associé à des faibles doses de dexaméthasone (protocole Rd) jusqu'à progression de la maladie⁹. A la date de réalisation de l'étude ALCYONE, le protocole MPT supplanté par le protocole Rd qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale (étude FIRST¹⁰), n'est plus considéré comme un CCP.

Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place du protocole MPV par rapport au protocole Rd n'est pas connue, dans ce contexte et d'après avis d'experts français, le choix de l'utilisation du protocole Rd ou du protocole MPV pourrait se faire en fonction du profil de tolérance des patients⁹.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VELCADE bortézomib <i>Janssen- Cilag</i>	Non	Indiqué 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	2 mars 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 MPV).	Oui
REVLIMID lénalidomide <i>Celgène</i>	Non	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.	25 janvier 2017	Important dans le cadre de son administration en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie. Insuffisant pour une prise en	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	Oui

				charge par la solidarité nationale dans le cadre de son administration en association avec le melphalan et la prednisone suivie d'une monothérapie d'entretien.	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.	
--	--	--	--	---	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

A souligner que deux extensions d'indication sont en cours d'évaluation au niveau européen :

- REVLIMID en association au bortezomib et à la dexaméthasone (schéma VRd) chez les patients non préalablement traités
- DARZALEX en association au lénalidomide + dexaméthasone faible dose (schéma DRd) chez les patients non préalablement traités (étude MMY3008-Maia)

La bendamustine, qui dispose également d'une AMM, en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies pré-existantes, excluant l'utilisation du thalidomide ou du bortezomib, n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de DARZALEX, du fait que DARZALEX soit utilisé en association au bortezomib dans cette nouvelle indication.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les CCP de DARZALEX dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe sont l'association bortezomib, melphalan et prednisone (protocole MPV, « V » pour Velcade), ainsi que l'association lénalidomide - dexaméthasone (protocole Rd).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte
Etats-Unis	Oui (07/05/2018)	<p>DARZALEX[®] is a CD38-directed cytolytic antibody indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in combination with bortezomib, melphalan and prednisone for the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for autologous stem cell transplant. • in combination with lenalidomide and dexamethasone, or bortezomib and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. • 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. • as monotherapy, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least three prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and an immunomodulatory agent.

Prise en charge à l'étranger*

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Pris en charge + Evaluation en cours	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Pris en charge	Indication de l'AMM
Autriche	Pris en charge	Indication de l'AMM
Belgique	Evaluation en cours	-
Israël	Evaluation en cours	-
Portugal	Evaluation en cours	-
Roumanie	Evaluation en cours	-
Suisse	Evaluation en cours	-

* tel que rapporté par le laboratoire

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/11/2017 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne, la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	21/02/2018 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé une étude de phase III (ALCYONE, MMY-3007¹¹), randomisée, ouverte, ayant évalué le daratumumab en ajout au protocole MPV (bortezomib/melphalan/prednisone) pendant 9 cycles suivi d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, versus le protocole MPV administré seul pendant 9 cycles, réalisée chez 706 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. L'objectif principal était de comparer la survie sans progression avec et sans daratumumab en ajout au protocole MPV.

09.1 Efficacité : étude de phase III ALCYONE (MMY-3007)

Référence	<i>Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018;378:518-28.</i>
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, ouverte.
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de daratumumab en ajout au protocole MPV par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 9 février 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12 juin 2017 Etude conduite dans 162 centres dans 25 pays (dont aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus, - Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Critères diagnostiques d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie et de lésions osseuses (critères CRAB) • Plasmocytose médullaire monoclonale $\geq 10\%$ documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, • Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Myélome multiple à IgG : immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 1,0$ g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou - Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 0,5$ g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire ≥ 200 mg/24 heures, ou - Myélome multiple à chaîne légère sans maladie mesurable dans le sang ou les urines : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 10 mg/dl et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, - <u>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), soit en raison d'un âge de 65 ans ou plus, soit chez les patients de moins de 65 ans, en présence d'une comorbidité ayant un impact négatif sur la tolérance de la chimiothérapie intensive (cette comorbidité devait être examinée par l'investigateur avant la randomisation).</u> - Indice de performance <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0, 1 ou 2.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Amylose-AL primitive, gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou myélome multiple indolent, - Maladie de Waldenström ou autre affection comportant une immunoglobuline monoclonale à IgM mais sans infiltration médullaire par des plasmocytes clonaux associée à des lésions lytiques osseuses, - Antécédent ou traitement systémique en cours ou autogreffe de CSH pour le myélome multiple, à l'exception d'une cure courte, en urgence, par corticoïdes (équivalent dexaméthasone 40 mg/jour pendant un maximum de 4 jours), - Neuropathie périphérique ou douleur neuropathique de grade ≥ 2, selon la

¹¹ Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al. ALCYONE Trial Investigators. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 2018; 378(6):518-28.

	<p>définition du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de leucémie à plasmocytes ($\geq 20\%$ des cellules sanguines périphériques avec un nombre de plasmocytes circulants $\geq 2 \times 10^9/L$) ou syndrome POEMS (neuropathie périphérique (P), organomégalie (O), endocrinopathie (E), protéine monoclonale (M) et altérations cutanées (S)) - Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 3 ans, - Radiothérapie ou plasmaphérèse pendant respectivement les 14 et 28 jours précédant l'inclusion, - Atteintes méningées par le myélome multiple, - Bronchopneumopathie chronique obstructive avec un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) $< 50\%$ de la valeur théorique, asthme non contrôlé ou antécédent d'asthme persistant modéré à sévère dans les 2 années précédant l'inclusion, - Affections concomitantes cliniquement significatives.
<p>Traitements étudiés/schéma de l'étude</p>	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (D-MPV) :</u> Daratumumab : une dose de 16 mg/kg par perfusion intraveineuse, 1 fois par semaine pendant le premier cycle (jours 1, 8, 15, 22, 29 et 36), puis une dose de 16 mg/kg toutes les 3 semaines pendant les cycles 2 à 9 (jours 1 et 22), puis un traitement d'entretien par une dose de 16 mg/kg toutes les 4 semaines jusqu'à progression documentée, toxicité inacceptable ou fin d'étude. Afin de réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication devait être administrée à tous les patients avant chaque perfusion de daratumumab (dexaméthasone à la dose de 20 mg avant chaque perfusion) ; afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée, 9 cycles de 6 semaines : <ul style="list-style-type: none"> • 2 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 du cycle 1 (jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32), • 1 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 des cycles 2 à 9 (jours 1, 8, 22 et 29). - Melphalan (9 mg/m²) et prednisone (60 mg/m²), par voie orale : une fois par jour les 4 premiers jours de chaque cycle MPV (jours 1, 2, 3 et 4 des cycles 1 à 9). Chez les patients du groupe daratumumab, la dose de prednisone du jour 1 de chacun de ces cycles était remplacée par 20 mg de dexaméthasone en tant que prémédication en prévention des réactions liées à la perfusion. <p><u>Groupe bortezomib/melphalan/prednisone (MPV) :</u> - Bortezomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie sous-cutanée, cycles de 6 semaines : <ul style="list-style-type: none"> • 2 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 du cycle 1 (jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32), • 1 fois par semaine les semaines 1, 2, 4 et 5 des cycles 2 à 9 (jours 1, 8, 22 et 29). - Melphalan (9 mg/m²) et prednisone (60 mg/m²), par voie orale : une fois par jour les 4 premiers jours de chaque cycle MPV (jours 1, 2, 3 et 4 des cycles 1 à 9).</p> <p><u>Durée du traitement :</u> - <u>Groupe daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (D-MPV) :</u> les patients étaient traités par l'association D-MPV pour un maximum de 9 cycles de 6 semaines, soit 54 semaines, puis le traitement était poursuivi par daratumumab seul jusqu'à progression documentée, toxicité inacceptable ou fin d'étude (traitement d'entretien). - <u>Groupe bortezomib/melphalan/prednisone (MPV) :</u> les patients étaient traités par l'association VMP pour un maximum de 9 cycles de 6 semaines, soit 54 semaines.</p>

	<p>DARATUMUMAB 16 mg/kg IV (ARM B ONLY)</p> <p>VELCADE 1.3 mg/m² SC (ALL SUBJECTS)</p> <p>MELPHALAN 9 mg/m² PO PREDNISONE 60 mg/m² PO (ALL SUBJECTS)</p> <p>Les facteurs de stratification à la randomisation ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III), - la région géographique (Europe versus autres régions), - et l'âge (<75 ans versus ≥75 ans). <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les patients étaient autorisés à recevoir des soins de support incluant notamment des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, EPO) et/ou transfusions, traitements prophylactiques de la constipation et vomissements, traitements anti-diarrhéiques ainsi que les traitements habituels de leurs comorbidités à l'exception de tout autre anti-néoplasique.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité indépendant, et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères de l'IMWG, en annexe de ce dossier), ou du décès quelle qu'en soit la cause.</p>
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse globale, incluant les réponses complètes, réponses complètes stringentes, très bonnes réponses partielles et réponses partielles selon les critères de l'IMWG (en annexe de ce dossier), 2. Pourcentage de patients ayant présenté au moins une très bonne réponse partielle, incluant les réponses complètes stringentes, réponses complètes et très bonnes réponses partielles selon les critères de l'IMWG, 3. Pourcentage de patients ayant présenté au moins une réponse complète, incluant les réponses complètes stringentes et réponses complètes selon les critères de l'IMWG, 4. Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative au seuil de 10⁻⁵ (mesuré par séquençage de nouvelle génération), chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente, mesurée sur un prélèvement médullaire (le pourcentage de maladie résiduelle devant être calculé en population ITT). 5. Survie globale définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Evolution de l'immunoglobuline monoclonale, 7. Délai jusqu'à progression (délai entre la date de randomisation et la date survenue d'un événement marqueur de progression ou du décès en raison de la progression de la maladie), 8. Médiane de survie sans progression après le traitement suivant (SSP2), définie par le délai entre la date de randomisation et la progression pendant le traitement suivant ou le décès quelle qu'en soit la cause [avant le début du second traitement]), 9. Durée de la réponse,

	<p>10. Délai jusqu'au traitement suivant. 11. Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D-5L)</p> <p><u>A noter que les données d'efficacité et de tolérance ont fait l'objet d'une revue par un comité indépendant.</u></p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 360 événements définis pour l'analyse de la SSP (progression ou décès) pour permettre de détecter un HR de 0,724 avec une puissance de 85% et un risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05. Ce HR correspond à une augmentation de 27,6% de la médiane de SSP (soit de 21 mois dans le groupe MPV et 29 mois dans le groupe D-MPV). Le calcul de la taille de l'échantillon a également pris en compte une période d'inclusion de 20 mois, une période de suivi de 21 mois et un taux annuel de sorties d'étude de 5%. Un total de 350 patients par groupe a été jugé nécessaire sur la base de ces hypothèses.</p> <p>Le suivi de la survie devait être poursuivi jusqu'à la survenue de 330 décès ou jusqu'à ce que le dernier patient randomisé ait été suivi 5 ans, selon l'événement survenant le premier. Il était ainsi prévu que l'étude puisse détecter une réduction de 27% du risque de décès en faveur du groupe D-MPV avec une puissance d'environ 80% (risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la première, à des fins d'évaluation de la tolérance, après que les 100 premiers patients aient été traités pendant au moins 2 cycles ou aient arrêté le traitement, - la seconde après l'observation d'environ 216 événements (progression ou décès, soit 60% des événements attendus) du critère de jugement principal (SSP), <p>L'analyse finale était prévue après observation de 360 événements (progression ou décès) du critère de jugement principal (SSP).</p> <p>La survie sans progression (critère de jugement principal), évaluée de manière centralisée et par un comité indépendant, a été analysée par un test du log-rank stratifié, sur la population en intention de traiter. Les hazard ratios (et leurs intervalles de confiance à 95%) ont été estimés par un modèle de régression stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative. La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution des survies sans progression dans chaque groupe de traitement.</p> <p>Le temps jusqu'à progression et la survie globale ont été analysés de la même façon ; l'analyse finale de la survie globale est prévue après la survenue de 330 décès.</p> <p>Les taux de réponse ont été analysés par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.</p> <p>La séquence hiérarchique prévue pour la seconde analyse intermédiaire et l'analyse principale des critères de jugement secondaires est la suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. taux de réponse globale, 2. pourcentage de patients ayant présenté au moins une très bonne réponse partielle, 3. pourcentage de patients ayant présenté au moins une réponse complète, 4. taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative au seuil de 10^{-5} chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente 5. et survie globale. <p>Les autres critères de jugement secondaires (cf. plus haut) ont été analysés de manière exploratoire.</p> <p>Différentes analyses de sensibilité exploratoires étaient prévues selon le protocole ainsi que des analyses en sous-groupes exploratoires selon : le sexe, l'âge,</p>

l'origine ethnique, la fonction rénale, la fonction hépatique, la région géographique, le stade ISS, le type d'immunoglobuline monoclonale, le risque cytogénétique et l'indice de performance ECOG. Les résultats de ces analyses seront présentés à visée descriptive.

Afin de maintenir un risque alpha global de 0,05, la méthode de O'Brien-Flemming (excepté pour la survie globale) a été utilisée pour tenir compte des analyses intermédiaires prévues au protocole. Pour la seconde analyse intermédiaire, un seuil de risque alpha de 0,0076 (bilatéral) a été initialement considéré pour la SSP et de 0,0244 (bilatéral) pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés. A noter que le seuil de risque alpha pour la SSP a été recalculé à 0,0103 pour tenir compte du fait que la seconde analyse intermédiaire a été effectuée après 231 événements (et non 216 événements). Pour la survie globale, une méthode linéaire de contrôle du risque alpha a été utilisée et le seuil de risque alpha retenu pour la seconde analyse intermédiaire a été de 0,0001.

Population d'analyse

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

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

Résultats :

► Effectifs

Au total, 706 patients ont été randomisés dans l'étude (350 dans le groupe D-MPV et 356 dans le groupe MPV). A noter que 4 patients du groupe D-MPV et 2 patients du groupe MPV ont été randomisés mais non traités (retrait de consentement pour 2 patients du groupe D-MPV, survenue d'un événement indésirable pour 2 patients du groupe D-MPV, non satisfaction des critères d'inclusion pour 2 patients du groupe MPV).

A la date de la seconde analyse intermédiaire (12 juin 2017), 285/346 patients (82,4%) du groupe D-MPV et 240/354 patients (67,8%) du groupe MPV avaient reçu les 9 cycles de MPV. Pendant les 9 premiers cycles de traitement, 19,4% des patients du groupe D-MPV et 33,1% des patients du groupe MPV ont arrêté le traitement de façon prématurée. La raison principale d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (6,6% des patients du groupe D-MPV et 13,3% des patient du groupe MPV).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

D'une façon générale, les caractéristiques cliniques ou démographiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes (cf. tableau 1).

L'âge médian des patients était de 71 ans, 10,3% des patients du groupe D-MPV et 6,7% du groupe MPV avaient un âge <65 ans. Plus de la moitié (54%) des patients étaient des femmes et la majorité (75%) avait un statut de performance ECOG de niveau 0-1.

Le myélome était dans la grande majorité des cas à IgG (64,2%) ou à IgA (22,0%). La majorité des patients présentait un score pronostique ISS de niveau II (42,4%) ou III (38,4%). Le temps médian entre le diagnostic et la randomisation a été de moins d'un mois (0,79 mois). Parmi les 616 patients avec des données cytogénétiques disponibles à l'inclusion, près de 16% avaient au moins une anomalie à haut risque.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ALCYONE (population ITT)

	Groupe MPV (N = 356)	Groupe D-MPV (N = 350)	Total (N = 706)
Age, ans			
Moyenne (ET)	71,5 (5,8)	71,3 (6,7)	71,4 (6,3)
Médian	71,0	71,0	71,0
Groupes d'âge, n (%)			
< 65 ans	24 (6,7)	36 (10,3)	60 (8,5)
65 à 74 ans	225 (63,2)	210 (60,0)	435 (61,6)
≥ 75 ans	107 (30,1)	104 (29,7)	211 (29,9)
Sexe			
Femmes	189 (53,1)	190 (54,3)	379 (53,7)
Hommes	167 (46,9)	160 (45,7)	327 (46,3)
Indice ECOG			
0	99 (27,8)	78 (22,3)	177 (25,1)
1	173 (48,6)	182 (52,0)	355 (50,3)
2	84 (23,6)	90 (25,7)	174 (24,6)
Type de myélome par immunofixation ou dosage des chaînes légères, n (%)			
IgG	229 (64,3)	224 (64,0)	453 (64,2)
IgA	82 (23,0)	73 (20,9)	155 (22,0)
IgM	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
IgD	2 (0,6)	7 (2,0)	9 (1,3)
IgE	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Biclonal	4 (1,1)	5 (1,4)	9 (1,3)
Chaînes légères	33 (9,3)	36 (10,3)	69 (9,8)
Immunofixation négative	5 (1,4)	4 (1,1)	9 (1,3)
Type de maladie mesurable, n (%)			
Détection sérique uniquement			
IgG	140 (39,3)	143 (40,9)	283 (40,1)
IgA	53 (14,9)	49 (14,0)	102 (14,4)
Autre	3 (0,8)	6 (1,7)	9 (1,3)
Détection sérique et urinaire			
Détection urinaire uniquement	37 (10,4)	43 (12,3)	80 (11,3)
Détection des chaînes légères sériques	18 (5,1)	18 (5,1)	36 (5,1)
Score pronostique (ISS), n (%)			
I	67 (18,8)	69 (19,7)	136 (19,3)
II	160 (44,9)	139 (39,7)	299 (42,4)
III	129 (36,2)	142 (40,6)	271 (38,4)
Ancienneté du diagnostic (mois)			
Moyenne (ET)	1,27 (1,737)	1,09 (1,056)	1,18 (1,442)
Médiane	0,82	0,76	0,79
Min-Max	0,1-25,3	0,1-11,4	0,1-25,3
Nombre de lésions osseuses, n (%)			
Aucune	83 (23,3)	71 (20,3)	154 (21,8)
1 à 3	79 (22,2)	81 (23,1)	160 (22,7)
4 à 10	71 (19,9)	64 (18,3)	135 (19,1)
Plus de 10	123 (34,6)	134 (38,3)	257 (36,4)
Plasmocytomes extramédullaires			
0	336 (94,4)	334 (95,4)	670 (94,9)
1 ou plus	20 (5,6)	16 (4,6)	36 (5,1)
Pourcentage de plasmocytes, biopsie/ponction médullaire, n (%)			

< 10%	3 (0,8)	13 (3,7)	16 (2,3)
10 à 30%	140 (39,3)	126 (36,0)	266 (37,7)
> 30%	213 (59,8)	211 (60,3)	424 (60,1)
Anomalies cytogénétiques, n (%)			
Risque standard	257 (85,1)	261 (83,1)	518 (84,1)
Haut risque ^a	45 (14,9)	53 (16,9)	98 (15,9)
Del17p	27 (8,9)	29 (9,2)	56 (9,1)
T(4 :14)	17 (5,6)	25 (8,0)	42 (6,8)
T(14 :16)	6 (2,0)	6 (1,9)	12 (1,9)

^a les patients pouvaient avoir une ou plusieurs anomalies cytogénétiques

► Traitement antérieurs et concomitants

Aucun patient n'avait reçu de traitement antérieur pour le myélome multiple, en dehors de 6 patients traités par une cure courte de corticoïdes (3 patients dans chaque groupe).

Les traitements concomitants les plus fréquemment utilisés ont été les anti-infectieux : antiviraux (80% pour le groupe D-MPV versus 82% pour le groupe MPV), prophylaxie anti-herpès (76% versus 79%), antibiotiques (79% versus 71%) ; les anti-acides (78% versus 76%), les analgésiques (80% versus 72%) et les traitements de la maladie osseuse (49% versus 53%). Par ailleurs, davantage de patients dans le groupe D-MPV ont reçu un facteur de croissance hématopoïétique (38% versus 32%) et une proportion comparable de patients a bénéficié d'une transfusion (28% versus 29%).

► Critères de jugement principal (évalué par un comité indépendant)

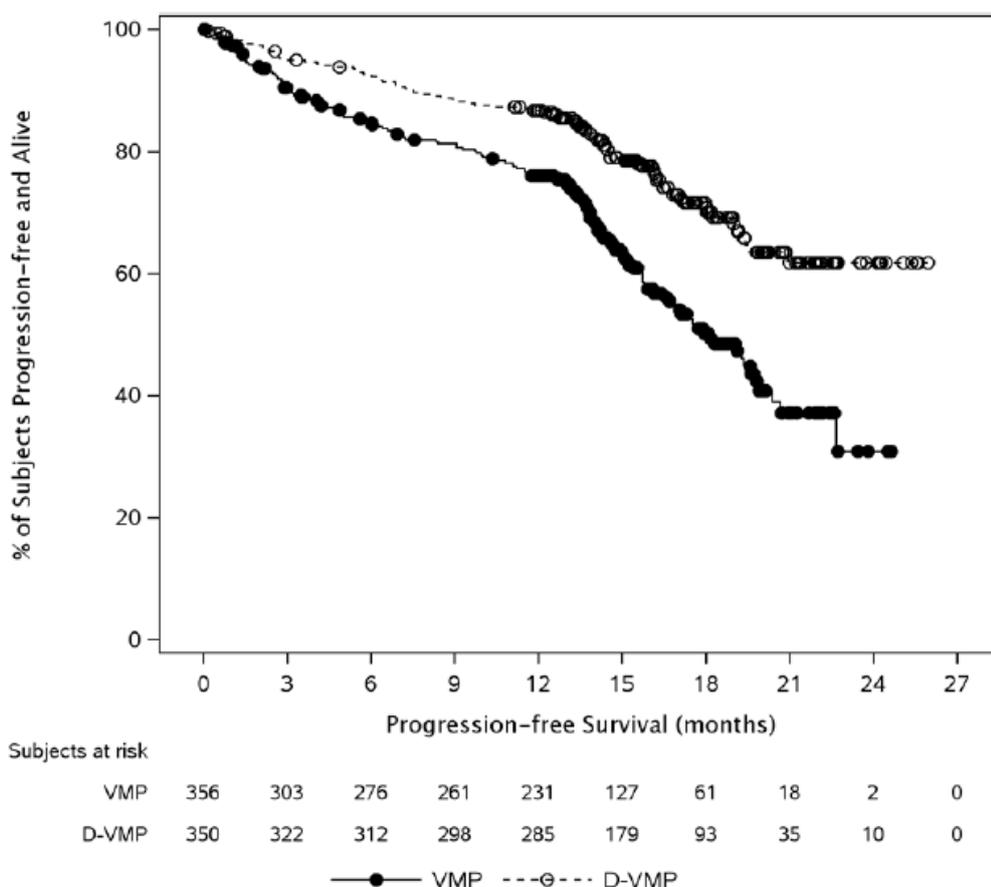
Au 12 juin 2017, lors de la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole (et considérée comme principale par le laboratoire) après observation de 231 événements de décès ou progression, avec un suivi médian de 16,5 mois, la médiane de survie sans progression a été de 18,1 mois dans le groupe MPV (IC95% : [16,5 ; 19,9]) et non atteinte dans le groupe D-MPV (IC95% : [non estimable ; non estimable]), HR = 0,50 ; IC à 95 % [0,38 - 0,65] ; p < 0,0001 inférieur au seuil de risque alpha de 0,0103 prédéfini pour la significativité statistique).

Tableau 2 : Survie sans progression, critère de jugement principal, étude ALCYONE (population en intention de traiter)

	Groupe MPV (N = 356)	Groupe D-MPV (N = 350)
Nombre d'événements (%)	143 (40,2)	88 (25,1)
<i>dont progression</i>	118 (33,2)	63 (18,0)
<i>dont décès</i>	25 (7,0)	25 (7,1)
Nombre de patients censurés (%)	213 (59,8)	262 (74,9)
Estimateur de Kaplan Meier (mois)		
25ème percentile (IC95%)	13,0 (9,9 ; 13,8)	16,4 (14,5 ; 18,2)
Médiane (IC95%)	18,1 (16,5 ; 19,9)	NE (NE ; NE)
75ème percentile (IC95%)	NE (22,7 ; NE)	NE (NE ; NE)
p		<0,0001
Hazard ratio (IC95%)		0,50 (0,38 ; 0,65)
% de survie sans progression (IC95%) à 12 mois	76,0 (71,0 ; 80,2)	86,7 (82,6 ; 89,9)
% de survie sans progression (IC95%) à 18 mois	50,2 (43,2 ; 56,7)	71,6 (65,5 ; 76,8)
% de survie sans progression (IC95%) à 24 mois	30,9 (18,4 ; 44,3)	61,7 (53,3 ; 69,1)

NE : non estimable

Figure 1 : Survie sans progression analysée par la méthode de Kaplan Meier (population en intention de traiter)



Une analyse actualisée après un suivi médian de 27,8 mois (non prévue au protocole) a suggéré un résultat similaire en termes de SSP (non détaillée en raison de son caractère post-hoc).

➤ **Analyse de sensibilité**

L'analyse de sensibilité avec évaluation de la progression par l'investigateur a montré des résultats cohérents avec l'analyse principale (HR = 0,53, IC95% : [0,40 ; 0,69]). La médiane de survie sans progression a été de 19,1 mois dans le groupe MPV (IC95% : [16,9 ; 20,4]) et non atteinte dans le groupe D-MPV (IC95% : [non estimable ; non estimable]).

➤ **Analyse en sous-groupe**

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de survie sans progression en fonction des sous-groupes planifiés au protocole, à l'exception des sous-groupes suivants (cf. Annexe):

- ISS I, HR = 0,50 (IC95% : [0,24; 1,05]) ;
- MM non-Ig G, HR = 0,81 (IC95% : [0,48; 1,37]) ;
- Patients à haut risque cytogénétique, HR = 0,78 (IC95% : [0,43; 1,43]).

➤ **Analyses post-hoc demandées par l'EMA et disponibles dans l'EPAR¹²**

Afin d'évaluer la contribution du traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie à l'amélioration de la survie sans progression, celle-ci a été analysée de manière post-hoc en distinguant les 12 premiers mois de traitement de la période ultérieure. Cette dernière correspond à la phase de traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie. Cette analyse suggère

¹² EPAR DARZALEX relatif à l'extension d'indication considérée dans cet avis. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

une amélioration de la survie sans progression avec daratumumab à la fois pendant les 12 premiers mois et au-delà du 12ème mois.

Au moment de la réalisation de l'étude, la limite d'âge de 65 ans était communément utilisée pour déterminer l'éligibilité ou non à la greffe. Aujourd'hui les comorbidités et l'état général sont davantage pris en compte par rapport à l'âge et un patient entre 65 et 70 ans en bon état général peut être éligible à la greffe. Aussi, l'EMA a sollicité une analyse en sous-groupe chez les patients âgés de 70 ans et plus, âgés de 65 à 69 ans avec un score de performance ECOG 2 et âgés de moins de 65 ans avec des comorbidités significatives ou un statut de performance ECOG 2 (représentant 78% des patients du groupe D-MPV et 76% des patients du groupe MPV). Cette analyse suggère un résultat cohérent avec celui de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (dans l'ordre prédéfini dans le protocole)

➤ Taux de réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP)

A la date d'analyse, 318/350 patients (90,9%) du groupe D-MPV et 263/356 patients (73,9%) du groupe MPV ont eu une réponse globale (OR = 3,55 ; IC95% (2,30 ; 5,49), $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0244 prédéfini pour la significativité statistique).

Le taux de réponse complète a été de 24,6% dans le groupe D-MPV et de 17,4% dans le groupe MPV (cf. Tableau 3 : Taux de réponse (globale, RCs+RC+TBRP, RCs+RC), étude ALCYONE (population en intention de traiter).

➤ Pourcentages de patients ayant eu au moins une très bonne réponse partielle (RCs+RC+TBRP) et de patients ayant eu au moins une réponse complète (RCs+RC)

Les pourcentages de patients ayant eu au moins une très bonne réponse partielle (RCs+RC+TBRP) et de patients ayant eu au moins une réponse complète (RCs+RC) ont été significativement supérieurs dans le groupe D-MPV par rapport au groupe MPV (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Taux de réponse (globale, RCs+RC+TBRP, RCs+RC), étude ALCYONE (population en intention de traiter)

	Groupe MPV (N = 356)	Groupe D-MPV (N = 350)
Réponse complète stringente (RCs)	25 (7,0)	63 (18,0)
Réponse complète (RC)	62 (17,4)	86 (24,6)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	90 (25,3)	100 (28,6)
Réponse partielle (RP)	86 (24,2)	69 (19,7)
Maladie stable (MS)	76 (21,3)	20 (5,7)
Progression (PD)	2 (0,6)	0
Maladie non évaluable	15 (4,2)	12 (3,4)
Réponse globale (RCs+RC+TBRP+RP)	263 (73,9)	318 (90,9)
Odds ratio		3,55 (2,30 ; 5,49)
p		<0,0001
RCs+RC+TBRP	177 (49,7)	249 (71,1)
Odds ratio		2,50 (1,83 ; 3,41)
p		<0,0001
RCs+RC	87 (24,4)	149 (42,6)
Odds ratio		2,31 (1,67 ; 3,20)
p		<0,0001

➤ Taux de maladie résiduelle négative chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente

Chez les patients ayant obtenu une réponse complète ou complète stringente, une maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-5} , a été observée chez 78/350 patients (22,3%) du groupe D-MPV et chez 22/356 patients (6,2%) du groupe MPV (OR = 4,36 (IC95% [2,64 ; 7,21], $p < 0,0001$, inférieur au seuil de risque alpha de 0,0244 prédéfini pour la significativité statistique).

➤ **Survie globale**

A la date d'analyse (12 juin 2017), après un suivi médian de 16,5 mois, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Un total de 48/356 patients (13,5%) du groupe MPV et 45/350 patients (12,9%) du groupe D-MPV étaient décédés (HR = 0,92 (IC95% [0,61 ; 1,37], NS, p = 0,6691, supérieur au seuil de risque alpha de 0,0001 prédéfini pour la significativité statistique, NS).

▮ **Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires**

Au 12 juin 2017, le temps médian jusqu'à progression a été de 19 mois dans le groupe MPV et n'a pas été atteint dans le groupe D-MPV. La durée médiane de la réponse a été de 21,3 mois dans le groupe MPV et n'a pas été atteinte dans le groupe D-MPV.

▮ **Traitements ultérieurs du myélome**

Au 12 juin 2017, 26% des patients avaient progressé (en excluant les décès sans progression) dont 18% dans le groupe D-MPV et 33% dans le groupe MPV. Une moindre proportion de patients a reçu un traitement du myélome après progression dans le groupe D-MPV versus le groupe MPV (13% versus 25%). Il s'agissait le plus souvent d'agents alkylants (5% versus 9%), d'immunomodulateurs (10% versus 22%), d'inhibiteurs du protéasome (5% versus 6%) et de corticoïdes à usage systémique (12% versus 23%). A noter qu'un patient du groupe D-MPV a bénéficié d'une autogreffe de CSH et un patient du groupe MPV a reçu DARZALEX.

09.2 Qualité de vie

Les résultats en termes de qualité de vie ne peuvent être pris en compte en raison du caractère ouvert de l'étude.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude de phase III ALCYONE (MMY-3007)

Au total, au 12/06/2017 (date de gel de base), 700 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n=346 patients du groupe D-MPV et n=354 du groupe contrôle MPV).

La durée médiane d'exposition au traitement au cours de cette étude a été plus longue chez les patients du groupe D-MPV (14,7 mois versus 12,0 mois pour le groupe contrôle) et les patients du groupe D-MPV ont reçu davantage de cycles de traitement (nombre de cycles médian pour le groupe D-MPV : 12 [Min, Max : 1, 24] versus pour le groupe contrôle : 9 [Min, Max : 1, 9]), conformément au protocole qui prévoyait que les patients du groupe D-MPV reçoivent daratumumab en monothérapie d'entretien toutes les 4 semaines jusqu'à progression de la maladie. A noter que dans le bras D-MPV, 75,7% des patients ont reçu au moins un cycle de DARZALEX en monothérapie d'entretien.

La quasi-totalité des patients (>95%) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI ont été principalement considérés comme liés au traitement (88,7% du groupe D-MPV versus 85,3% du groupe contrôle).

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥10%) lors du traitement par D-MPV ont été, par rapport au groupe contrôle :

- Des cytopénies (73,4% versus 76,0%) du type neutropénies (49,7% versus 52,5% pour le groupe contrôle), thrombopénies (48,8% versus 53,7%), anémies (28% versus 37,6%) et des lymphopénies (10,7% versus 10,2%);
- Des infections des voies respiratoires hautes (26,3% versus 13,8%), pneumonies (15,3% versus 4,8%) et bronchites (14,5% versus 7,6%) ;
- Des troubles généraux du type pyrexie (23,1% versus 20,9%), œdèmes périphériques (17,9% versus 11%), fatigue (13,9% versus 14,4%) et asthénie (11,6% versus 11,9%);

- Des troubles gastro-intestinaux incluant des diarrhées (23,7% versus 24,6%), nausées (20,8% versus 21,5%), constipation (18,2% versus 18,4%) et vomissements (17,1% versus 15,5%) ;
- Des neuropathies sensorielles périphériques (28,3% versus 34,2%),
- De la toux (15% versus 7,6%) et dyspnée (12,4% versus 4,5%),
- Des douleurs dorsales (13,9% versus 11,9%), de la perte d'appétit (11,6% versus 13,0%), rash cutanés (8,4% versus 11%) et hypertension (10,1% versus 3,1%).

Le pourcentage de patients avec au moins un EI de grade 3 ou 4 a été comparable entre les 2 groupes (77,5% [268/346] pour le groupe D-MPV et 77,1% [273/354] pour le groupe contrôle). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents (>10%) ont été des troubles hématologiques incluant neutropénies (39,9% versus 38,7%), thrombopénies (34,4% versus 37,6%) et anémies (15,9% versus 19,8%) ainsi que des pneumonies plus fréquentes dans le groupe D-MPV (11,3% versus 4,0%). L'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe D-MPV (41,6 % [144/346]) par rapport au groupe contrôle (32,5% [115/354]) avec notamment davantage de pneumonies graves dans le groupe D-MPV (10,1 versus 3,1%), ayant notamment mené au décès chez 2 patients ayant reçu D-MPV.

La fréquence des arrêts du protocole de chimiothérapie suite à la survenue d'un EI a été moins élevée dans le groupe D-MPV (4,9% [17/346]) versus le groupe contrôle (9,0% [32/354]) alors que la fréquence des arrêts de l'une des molécules de l'association a été comparable entre les 2 groupes (10,7% [37/346] dans le groupe D-MPV versus 12,1% [43/354] dans le groupe contrôle). La proportion d'EI ayant spécifiquement entraîné arrêt du daratumumab a été de 6,6%.

Au total 93 décès ont été rapportés dont 45 dans le groupe D-MPV (13,0 %) et 48 (13,6 %) dans le groupe contrôle. La proportion de décès liés à la survenue d'un événement indésirable a été comparable entre les 2 groupes (5,5% [19/346] patients du groupe D-MPV versus 5,4% [19/351] patients du groupe contrôle). Les événements indésirables mis en cause chez plus d'un patient dans ces décès ont été la pneumonie pour le groupe D-MPV (0,6%, [2/346]) et l'arrêt cardiaque pour le groupe MPV (0,6%, [2/354]).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Les réactions liées à la perfusion de DARZALEX (tout grade) sont survenues chez 28% (96/346) des patients traités, malgré la prémédication. La majorité de ces réactions a été considérée de sévérité faible à modérée (95% de grade 1-2) et sont survenues lors de la 1ère administration (92%). Les réactions les plus fréquentes ont été des dyspnées (7,2%) et des frissons (6,4%) et de l'hypertension (4,6%).
- Les infections ont été plus fréquemment observées chez les patients traités par D-MPV (66,8 % versus 48% dans le groupe contrôle) et ont inclus majoritairement des infections des voies respiratoires hautes (26,3% versus 13,8%), des pneumonies (15,3% versus 4,8%) et des bronchites (14,5% versus 7,6%). A noter que des pneumonies de grade 3-4 et graves ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe D-MPV (11,3% versus 4,0% et 10,1 versus 3,1%).
- Les hémorragies (tout grade) sont survenues chez davantage de patients traités par D-MPV (15,3% [53/346] versus 11,0% [39/354]) alors que la fréquence des thrombopénies a été élevée dans les 2 groupes (48,8% versus 53,7%). La majorité des saignements a été considérée de sévérité faible à modérée.
- L'incidence des seconds cancers primitifs a été comparable entre les 2 groupes et de 2,3% [8/346] dans le groupe D-MPV et de 2,5% [8/354] dans le groupe MPV.
- Des syndromes de lyse tumorale ont été rapportés chez 2 patients dans chacun des groupes et ont été d'issue fatale chez un patient de chaque groupe.

9.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les réactions à la perfusion, la fatigue, les nausées, la diarrhée, les spasmes musculaires, la pyrexie, la toux, la neutropénie, la

thrombopénie, l'anémie, la neuropathie sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, les infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème pulmonaire, la grippe, la pyrexie, la diarrhée et la fibrillation auriculaire.

[...]

Réactions liées à la perfusion

Au cours des essais cliniques (en monothérapie et en association ; N = 1 166), la fréquence des réactions liées à la perfusion, tous grades confondus, a été de 40 % lors de la première perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la deuxième perfusion et de 4 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3 lors de la deuxième perfusion ou des suivantes. Des réactions liées à la perfusion de grade 4 ont été rapportées chez 2 patients sur 1 166 (0,2 %).

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,4 heure (intervalle : 0 à 72,8 heures). La fréquence des modifications de perfusion dues à des réactions a été de 37 %. La durée médiane de perfusion, lors de la 1^{re} perfusion, de la 2^e et des suivantes, a été respectivement de 7, 4,3 et 3,4 heures.

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

Infections

Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées avec les traitements associés avec ou sans DARZALEX (DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 27 %, Rd : 23 % ; D-VMP : 23 %, VMP : 15 % ; DPd : 28 %). La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) rapportée le plus fréquemment dans les différentes études. Une interruption du traitement due à des infections a été décrite chez 1 à 5 % des patients. Les infections ayant conduit au décès étaient réparties de façon relativement équilibrée entre les bras contenant DARZALEX et les bras contrôles actifs (< 2 %) dans les études contrôlées, et étaient principalement dues à des pneumonies et des sepsis.

Hémolyse

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

Autres populations particulières

Dans l'étude de phase III MMY3007, qui comparait le traitement D-VMP au traitement VMP chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, l'analyse de sécurité du sous-groupe de patients avec un score de performance ECOG 2 (D-VMP : n=89, VMP : n=84) était cohérente avec l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 5.1). »

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

Version 3.2 du PGR approuvée le 31/08/2018 :

Risques importants identifiés	- Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)
Risques importants potentiels	- Allongement de l'intervalle QTc - Immunogénicité - Syndrome de lyse tumorale
Informations manquantes	- Utilisation au cours la grossesse et de l'allaitement - Toxicité sur les fonctions de reproduction et le développement - Utilisation au long cours (> 2 ans)

A noter que certains risques ont été supprimés depuis la version précédente :

- suppression en tant que risques importants identifiés des réactions liées à la perfusion, des neutropénies et thrombopénies (risques connus des professionnels de santé),
- suppression en tant que risques importants potentiels des infections et diminutions des cellules NK et de l'hémolyse intravasculaire,
- suppression en tant que données manquantes de l'utilisation de DARZALEX chez les patients âgés de plus de 75 ans (sur la base des études cliniques ayant démontré une tolérance acceptable pour cette tranche d'âge) et l'utilisation de DARZALEX chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (en l'absence de signal détecté par la pharmacovigilance de routine).

9.3.4 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR pour DARZALEX couvre la période comprise entre le 16 novembre 2017 et le 15 mai 2018. Ce rapport fait état d'une exposition cumulative estimée à 3593 patients inclus dans les essais cliniques et 23 342 patients années depuis sa commercialisation (entre novembre 2015 et 30 avril 2018). Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

09.4 Données d'utilisation

Sans objet.

09.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de DARZALEX en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone dans le « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » repose sur les résultats de l'étude ALCYONE (MMY-3007).

L'étude ALCYONE est une étude de phase III, randomisée, contrôlée, ouverte, qui avait pour objectif principal de démontrer la supériorité de DARZALEX (daratumumab) en ajout au protocole MPV pendant 9 cycles suivi par un traitement d'entretien par DARZALEX en monothérapie par rapport au protocole MPV administré seul durant 9 cycles en termes de survie sans progression.

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

Un total de 706 patients a été randomisé dans l'étude (dont 350 dans le groupe D-MPV et 356 dans le groupe MPV). L'âge médian des patients était de 71 ans, 10,3% des patients du groupe D-MPV et 6,7% du groupe MPV avaient un âge <65 ans. La majorité (75%) avait un statut de performance ECOG de niveau 0-1.

La supériorité de DARZALEX (daratumumab) en ajout au protocole MPV a été démontrée sur la survie sans progression (critère de jugement principal évalué par un comité indépendant), après un suivi médian de 16,5 mois. La médiane de survie sans progression a été de 18,1 mois dans le groupe MPV (IC95% : [16,5 ; 19,9]) et non atteinte dans le groupe D-MPV (IC95% : [non estimable ; non estimable]), soit une réduction du risque de progression de 50% (HR = 0,50 ; IC à 95 % : 0,38 - 0,65 ; $p < 0,0001$; inférieur au seuil de risque alpha bilatéral de 0,0103 prévu au protocole).

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

patients âgés de 70 ans et plus, de 65 à 69 ans avec un score de Performance ECOG 2 et chez les patients âgés de moins de 65 ans avec des comorbidités significatives ou un statut de performance ECOG 2, plus représentatifs des patients inéligibles à la greffe selon les recommandations actuelles (représentant 78% des patients du groupe D-MPV et 76% des patients du groupe MPV). Cette analyse exploratoire suggère un résultat cohérent avec celui de l'analyse principale¹².

S'agissant des résultats sur des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- La proportion de patients ayant obtenu une réponse globale (complète ou partielle) a été supérieure dans le groupe D-MPV (90,9%) comparativement au groupe contrôle (73,9%) (OR= 3,55 (2,30 ; 5,49) ; $p < 0,0001$ inférieur au seuil de risque alpha de 0,0244 prévu au protocole).
- Une différence statistiquement significative en faveur du daratumumab a également été démontrée sur le taux de patients avec une maladie résiduelle minimale négative au seuil de 10^{-5} (OR = 4,36 (IC95% [2,64 ; 7,21], $p < 0,0001$) (dans un contexte où la maladie résiduelle minimale négative n'est à ce jour pas validée comme un critère de substitution pour la survie globale).
- L'analyse de supériorité de la survie globale prévue selon la procédure hiérarchique n'a pas été significative, et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes à la date d'analyse du 12 juin 2017 (HR = 0,92, IC95% [0,61 ; 1,37], NS, $p = 0,6691$, supérieur au seuil de risque alpha de 0,0001 prédéfini pour la significativité statistique). L'analyse finale de la survie globale est attendue pour décembre 2021 (mesure post-autorisation).

Les résultats en termes de qualité de vie ne peuvent être pris en compte en raison du caractère ouvert de l'étude.

La quasi-totalité des patients (>95%) ayant reçu au moins une dose de traitement (n=346 patients du groupe D-MPV et n=354 du groupe contrôle MPV) a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI ont été principalement considérés comme liés au traitement (88,7% du groupe D-MPV versus 85,3% du groupe contrôle).

Le profil de tolérance du protocole D-MPV a été marqué comparativement au protocole MPV seul par une incidence plus élevée d'infections des voies respiratoires hautes (26,3% versus 13,8%), de pneumonies (15,3% versus 4,8%), de bronchites (14,5% versus 7,6%), de toux (15% versus 7,6%) et dyspnée (12,4% versus 4,5%) ainsi que d'hypertension (10,1% versus 3,1%). De plus, l'incidence des EI graves a été plus élevée dans le groupe D-MPV (41,6 % [144/346]) par rapport au groupe contrôle (32,5% [115/354]) avec notamment davantage de pneumonies dans le groupe D-MPV de grade 3-4 (11,3% versus 4,0%) ou graves (10,1 versus 3,1%) ayant notamment mené au décès chez 2 patients ayant reçu D-MPV. En revanche, le pourcentage de patients avec au moins un EI de grade 3 ou 4 a été comparable entre les 2 groupes (77,5% [268/346] pour le groupe D-MPV et 77,1% [273/354] pour le groupe contrôle) et les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents (>10%) ont été des troubles hématologiques incluant neutropénies (39,9% versus 38,7%), thrombopénies (34,4% versus 37,6%) et anémies (15,9% versus 19,8%). La fréquence des arrêts du protocole de chimiothérapie suite à la survenue d'un EI a été moins élevée dans le groupe D-MPV (4,9% versus 9,0%) et la proportion de décès liés à la survenue d'un événement indésirable a été comparable entre les 2 groupes (5,5% versus 5,4%).

Aucune donnée comparant DARZALEX au protocole « Rd » associant lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie n'est disponible à ce jour, dans un contexte où ce protocole a démontré une amélioration de la SG.

Au total, compte-tenu :

- **de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole MPV par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression après un suivi médian limité (environ 16 mois), avec une réduction du risque de progression de 50% et sans démonstration d'un gain en survie globale à ce jour ;**
- **de la population de l'étude incluant une proportion de patients non négligeable (de l'ordre de 20%) qui pourraient relever d'une greffe selon les critères d'éligibilité**

actuels (notamment les patients entre 65 et 70 ans en bon état général et sans comorbidités) ;

- du schéma de l'étude incluant un traitement d'entretien par DARZALEX en monothérapie après les 9 premiers cycles de traitement associant DARZALEX et MPV dans un contexte où aucun traitement d'entretien n'était prévu dans le groupe MPV et sans possibilité de distinguer l'effet propre de ce traitement d'entretien au regard du schéma de l'étude ;
- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec l'association D-MPV (41,6 % versus 32,5%), avec notamment davantage de pneumonies graves (10,1% versus 3,1%);
- de l'absence de donnée versus le protocole Rd, ne permettant pas de le situer par rapport à cette stratégie alternative ;
- de l'impact non démontré sur la qualité de vie ;

DARZALEX apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert identifié, sans impact sur la mortalité à ce stade.

09.6 Programme d'études

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
IFM-2014-04	Phase 2, ouverte, non comparative	Daratumumab+ dexaméthasone faible dose	Patients en rechute et réfractaires au bortézomib, lénalidomide et pomalidomide	Décembre 2015
MMY 3003 Pollux	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab +lénalidomide + dexaméthasone faible dose Versus lénalidomide + dexaméthasone faible dose	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Juin 2014 Analyse finale SG : 2021
MMY 3004 Castor	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone faible dose versus bortézomib + dexaméthasone faible dose	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Septembre 2014 Analyse finale SG : 2021
MMY3008 Maia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone faible dose versus lénalidomide + dexaméthasone faible dose	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple non éligible à une ACSP	Mars 2015
MMY3006 Cassiopeia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone versus bortézomib + thalidomide + dexaméthasone. Tous deux suivi d'un entretien par daratumumab	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple éligible à une ACSP	Septembre 2015
SMM3001 Aquila	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab monothérapie versus surveillance	Patients présentant un myélome multiple indolent à haut risque	Novembre 2017
Essai SMM2001	Phase 2 randomisé	Trois schémas posologiques de daratumumab	Patients avec myélome multiple asymptomatique	Mai 2015
MMY3012 Columba	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC versus Daratumumab IV	Forme sous-cutanée du daratumumab Etude de non-infériorité SC versus IV	Octobre 2017 AMM prévue en 2020

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 symptomatiques⁴ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{6,7}.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de première ligne est fonction de l'éligibilité ou non du patient à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

Les dernières recommandations européennes de l'ESMO⁶ actualisées en 2017, intègrent la possibilité d'une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP) chez les sujets âgés de 65 ans et plus (et jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général).

Chez les patients inéligibles à l'ACSP (en raison de leur âge, de leurs comorbidités ou de leur état général), les schémas recommandés en 1^{ère} ligne sont :

- « MPV » associant bortézomib (VELCADE) au melphalan et prednisone pour une durée fixe,
- « Rd » associant lénalidomide (REVLIMID) à des faibles doses de dexaméthasone jusqu'à progression de la maladie.

Ces deux schémas n'ont jamais été comparés dans un essai clinique.

Bendamustine plus prednisone est un autre schéma qui est également approuvé par l'EMA chez les patients présentant une neuropathie clinique au moment du diagnostic excluant l'utilisation de thalidomide selon le schéma MPT ou bortézomib selon le schéma MPV.

A noter que les recommandations américaines⁷ préconisent l'utilisation des schémas « Rd » et « VRd » chez les patients inéligibles à l'autogreffe de CSH (catégorie1). Le schéma VRd ne dispose pas d'une AMM en Europe à ce jour chez les patients nouvellement diagnostiqués (en cours d'évaluation au niveau européen).

Place de DARZALEX 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.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients adultes non éligibles à une autogreffe de cellules souches dans le cadre de son administration en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone jusqu'à progression de la maladie.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple qui est une maladie évolutive qui engage le pronostic vital ;
- du nombre de cas incidents de myélome multiple qui a été estimé à environ 4 900 patients en France en 2012 ;
- du besoin médical partiellement couvert dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe ;
- de l'impact de DARZALEX sur la survie sans progression dans le cadre de son administration en association au protocole MPV, sans bénéfice démontré en termes de survie globale à ce jour et avec une incidence des EI graves plus élevée (41,6% versus 32,5%) et donc de la réponse partielle au besoin médical ;
- du schéma posologique de DARZALEX nécessitant une perfusion IV toutes les 4 semaines jusqu'à progression, en supplément des 9 cycles en association au protocole MPV et l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie en l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, DARZALEX, en association au protocole MPV, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu:

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole MPV (comportant le bortézomib, le melphalan et la prednisone) par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression, sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie à la date de l'analyse,

- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves avec l'association D-MPV (41,6 % versus 32,5%), avec notamment davantage de pneumonies graves (10,1% versus 3,1%),

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

011.3 Population cible

La population cible de DARZALEX dans cette extension d'indication est constituée des patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à l'autogreffe.

Selon les données d'incidence issues du rapport de l'INCA de 2014³, le nombre de cas incidents de myélome multiple est estimé en France en 2012 à environ 4900 patients par an. Le pourcentage de patients asymptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%^{13,14}, et le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1ère ligne est donc estimé entre 3 910 et 4 155. Le pourcentage de patients non éligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement est compris entre 60 et 68%⁹, soit 2 650 à 2 825 patients.

Par conséquent, la population cible de DARZALEX dans cette extension d'indication peut être estimée entre 2 650 et 2 825 patients par an.

¹³ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

¹⁴ 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

Définition des types de réponses selon l'International Myeloma Working Group (2011)¹⁵

Critères de réponse 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 niveaux 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</p> <p>Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée $> 11,5$ mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause</p>

¹⁵ Rajkumar S, Harousseau JL, Durie B et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011; 117: 4691-95.

Analyses en sous-groupes pour la survie sans progression dans l'étude ALCYONE (au 12/06/2017)

