

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**22 AVRIL 2020**

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

**Nouvelle indication**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique par rapport au protocole VTD associant le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone.

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

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

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique.

Chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations préconisent un traitement d'induction par quatre cycles d'association triple, suivi d'une autogreffe de cellules souches. Les traitements recommandés dans ce contexte sont :

- le protocole VTd (bortézomib + thalidomide + dexaméthasone),
- le protocole VRd (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone), bien que hors AMM.

Un traitement de consolidation post-autogreffe, avec les mêmes médicaments utilisés en traitement d'induction, peut être proposé.

### **Place du médicament**

Compte tenu de la supériorité du protocole D-VTd associant DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone, démontrée en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, le protocole D-VTd est un traitement de première intention en induction (16 semaines) et consolidation (8 semaines) chez les patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et éligibles à une autogreffe de cellules souches.

En l'absence de données comparatives entre les deux protocoles d'induction et de consolidation, la place du protocole D-VTd par rapport au protocole VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone), n'est pas connue.

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.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication concernée</b>	« DARZALEX est indiqué en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, à l'issue de 4 cycles d'induction suivis de 2 cycles de consolidation, en termes de survie sans progression (HR=0,47, IC<sub>95%</sub> [0,33 – 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour),</li> <li>- des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable, (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-VTd par rapport à VTd (64 % versus 44 %) même s'il n'est pas démontré à ce jour que la MRD est un critère de substitution de la survie globale,</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de gain démontré en survie globale à la date de l'analyse,</li> <li>- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,</li> <li>- et de la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4 dans le groupe traité par le protocole D-VTd, notamment les neutropénies sévères (28 % versus 15 %), lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %),</li> </ul> <p>la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (protocole VTd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VTd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p>
<b>ISP</b>	DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, le protocole D-VTd est un traitement de première intention en induction (4 cycles sur 16 semaines) et consolidation (2 cycles sur 8 semaines) chez les patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et éligibles à une autogreffe de cellules souches.</p> <p>En l'absence de données comparatives entre les deux protocoles d'induction et de consolidation, la place du protocole D-VTd par rapport au protocole VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone), n'est pas connue.</p> <p>De plus, la Commission rappelle qu'à ce jour, DARZALEX (daratumumab) n'a pas d'AMM en association au protocole VRd et qu'une étude est en cours pour étudier la pertinence de cette stratégie (cf. étude Perseus).</p> <p>Bien que l'AMM de DARZALEX (daratumumab) en 1<sup>ère</sup> ligne du myélome multiple chez les patients éligibles à une autogreffe ne concerne à ce jour que les phases d'induction et de consolidation, la Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes) parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfique/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.</p>

	Dans la mesure où daratumumab dispose de plusieurs AMM en 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> ligne du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.
Population cible	La population cible de DARZALEX (daratumumab) en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone chez les patients éligibles à une autogreffe de cellule souches est au maximum de 1 850 nouveaux patients par an.
Recommandation	La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, thalidomide et dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellule souches, lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de DARZALEX (daratumumab) « **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** ». Cette extension d'indication a été obtenue le 20 janvier 2020 et **concerne seulement l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) dans la séquence induction / autogreffe / consolidation**. L'utilisation de DARZALEX (daratumumab) en monothérapie en traitement d'entretien post greffe n'a pas fait l'objet d'une AMM à ce jour (étude toujours en cours).

Pour rappel, DARZALEX (daratumumab) a déjà été évalué par la commission de la Transparence dans le traitement du myélome multiple :

- en 1<sup>ère</sup> ligne, chez des patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP). Dans son avis du 17/04/2019, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole VMP administré seul, dans l'attente des résultats de survie globale ; cette indication fait l'objet d'une réévaluation en cours par la Commission,
- en 2<sup>ème</sup> ligne, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-Rd) ou au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole D-Vd) (avis du 21/02/2018 : SMR important, ASMR IV versus Rd ou Vd),
- en 3<sup>ème</sup> ligne, en monothérapie, chez des patients ayant déjà reçu un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur (avis du 22/11/2017 : SMR important, ASMR V dans la stratégie thérapeutique).

Par ailleurs, DARZALEX (daratumumab) a récemment obtenu une extension d'indication avec le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole D-Rd) pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. Cette indication fait l'objet d'une évaluation en cours par la Commission.

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

A noter que la posologie de DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone est différente des autres schémas d'administration de DARZALEX (daratumumab) déjà évalués (traitement par cycles de 4 semaines, cf. 03. « Posologie »). DARZALEX (daratumumab) est le premier traitement à disposer d'une AMM en schéma de consolidation après autogreffe de cellules souches.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« DARZALEX est indiqué :

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- **en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;**
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ;

- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »

## 03 POSOLOGIE

« Schéma posologique en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines) pour le traitement des patients nouvellement diagnostiqués et 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 : Calendrier d'administration de DARZALEX en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines)**

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

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

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

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX, voir rubrique 5.1 du RCP de DARZALEX et se reporter au RCP du produit correspondant. »

## 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 ans.<sup>1</sup>

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.<sup>2</sup> Avant l'arrivée des nouveaux traitements, la survie des patients à 5 ans était inférieure à 50 %.<sup>2,3</sup> Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

<sup>2</sup> 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)

<sup>3</sup> R Fonseca, S Abouzaid, M Bonafede et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000–2014. *Leukemia* 2017; 31: 1915–21

<sup>4</sup> 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

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)<sup>5</sup> nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.<sup>6,7</sup>

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2017 intègrent la possibilité d'une ACSP jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général.<sup>6</sup> Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.<sup>8</sup>

Chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations préconisent un traitement d'induction par quatre cycles d'association triple, suivi par une autogreffe de cellules souches.<sup>6,7,9</sup> Les traitements recommandés dans ce contexte sont :

- le protocole VTd (bortézomib + thalidomide + dexaméthasone), disposant d'une AMM ;
- le protocole VRd (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone), n'ayant pas d'AMM.

La Commission a réévalué le protocole VTd en 2016 et a considéré qu'il restait un traitement de référence chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, sur la base d'un gain démontré en termes de réponse complète ou presque complète en post-induction et en post-transplantation en faveur de l'ajout du bortézomib à l'association thalidomide/dexaméthasone.<sup>10</sup>

Un traitement de consolidation post-autogreffe, avec les mêmes médicaments utilisés en traitement d'induction, peut être proposé.<sup>9</sup>

Chez les patients éligibles, après l'autogreffe, et malgré un éventuel traitement de consolidation (pour lequel aucun médicament ne disposait spécifiquement d'une AMM jusqu'à présent), la maladie résiduelle persiste, exposant le patient à une rechute plus ou moins précoce. Le traitement d'entretien post-autogreffe ayant pour but de retarder la première rechute fait partie des options thérapeutiques qui pourront être proposées dans la stratégie de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du myélome multiple. REVLIMID (lénalidomide) est le seul médicament disposant actuellement d'une AMM dans cette indication et, selon les recommandations actuelles, il pourra être proposé au patient en tenant compte notamment du surrisque de cancers secondaires.<sup>6,7,9</sup> Dans son avis du 18 mars 2020, la Commission a octroyé un SMR faible à REVLIMID (lénalidomide) en traitement d'entretien post-autogreffe et a considéré qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'abstention thérapeutique, compte tenu notamment de l'absence de démonstration robuste d'un bénéfice sur la survie globale des patients, des événements indésirables potentiellement graves (hématologiques et infectieux) et du surrisque de cancers secondaires pouvant survenir lors d'un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) et de l'absence de données permettant de démontrer le maintien de la qualité de vie des patients traités par REVLIMID (lénalidomide) en comparaison à l'abstention thérapeutique. Par ailleurs, la Commission a souligné les nombreuses incertitudes qui persistent quant à la stratégie thérapeutique à privilégier entre un

---

<sup>5</sup> 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).

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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>

<sup>8</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

<sup>9</sup> IFM. Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif. 2019. Volume 25, numéro 1. Disponible sur le site : <https://www.ife.com/fr/revues/hma/e-docs/recommandations-de-lintergroupe-francophone-du-myelome-sur-le-traitement-dinduction-et-lentretien-des-patients-eligibles-au-traitement-intensif-314080/article.phtml>

<sup>10</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence de VELCADE en date du 02/03/2016.

traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) et une abstention thérapeutique et recommande, en cas d'utilisation de REVLIMID (lénalidomide), que ce dernier soit administré pour une durée maximale de deux ans et non jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de donnée permettant d'étayer la durée optimale de ce traitement.<sup>11</sup>

**Au regard des options thérapeutiques disponibles, le besoin médical est considéré partiellement couvert chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à un traitement d'induction accompagné d'une autogreffe de cellules souches périphériques. Il subsiste un besoin de disposer de traitements permettant de prolonger la survie tout en améliorant la qualité de vie des patients.**



## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VTd) sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une autogreffe de cellules souches, et au même stade de la stratégie que DARZALEX (daratumumab) c'est à dire en traitement d'induction pré-greffe et/ou consolidation post-greffe pour une durée fixe.

### 05.1 Médicaments

Il s'agit des protocoles :

- VTd, associant le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone, pour une durée fixe.
- Vd : VELCADE (bortézomib) en association à la dexaméthasone pour une durée fixe dispose également d'une AMM dans le traitement d'induction des patients éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe, le protocole Vd constitue de ce fait un CCP. Toutefois, une utilisation préférentielle en trithérapie est recommandée, en association à la dexaméthasone et au thalidomide (VTd).<sup>6,9</sup>
- VRd associant le bortézomib (VELCADE), le lénalidomide (REVLIMID) et la dexaméthasone, pour une durée fixe. Cette association ne dispose pas d'AMM dans cette indication mais est recommandée.<sup>6,7,9</sup> Il est à noter que le CHMP a jugé les données disponibles insuffisantes pour octroyer une AMM au protocole VRd chez les patients éligibles à la greffe. Ces données incluaient les résultats de deux études réalisées chez des patients éligibles à la greffe (études PETHEMA GEM 2012 et IFM 2009) (cf. EPAR REVLIMID (lénalidomide) pour l'extension d'indication en première ligne chez les patients inéligibles à la greffe pour plus de détails).

A noter que les spécialités THALIDOMIDE CELGENE (thalidomide) et REVLIMID (lénalidomide) ne disposent pas d'AMM en traitement d'induction du myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez les patients éligibles à une autogreffe et n'ont, par conséquent, pas été évaluées par la Commission dans cette situation.

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
VELCADE <i>bortézomib</i> <i>Janssen-Cilag</i>  Et génériques	Non	<u>En association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide,</u> pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la	02/03/2016 (Réévaluation)	Important	Dans le cadre du traitement du myélome multiple non traité au préalable, la Commission considère que VELCADE conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches	Oui

		chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.			hématopoïétiques en traitement d'induction, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide (schéma VTD).	
--	--	---	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés en traitement d'entretien post-greffe chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à l'autogreffe (notamment REVLIMID (lénalidomide)).<sup>6,7,9,11</sup> Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique que DARZALEX (daratumumab, en traitement d'induction et/ou de consolidation), ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VTd) chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches sont les traitements utilisés en induction pré-greffe :

- le protocole VTd associant le bortézomib (VELCADE), le thalidomide et la dexaméthasone pour une durée fixe,
- le protocole Vd associant le bortézomib et la dexaméthasone pour une durée fixe,
- et le protocole VRd associant le bortézomib, le lénalidomide (REVLIMID) et la dexaméthasone pour une durée fixe, hors AMM.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	AMM
Autriche	Oui	AMM
Belgique	En cours	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22/11/2017 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Faute de comparaison au pomalidomide en 3 <sup>ème</sup> ligne, la place de DARZALEX en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en 2 <sup>ème</sup> ligne de daratumumab dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu : - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en 3 <sup>ème</sup> ligne, la Commission considère que DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	21/02/2018 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Considérant les données, DARZALEX en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone est un traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17/04/2019 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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 (lénelidomide-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.
<b>ASMR</b> (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX au protocole MPV (comportant le bortézomib, le melphalan et la prednisone) par rapport au protocole MPV administré seul en termes de survie sans progression, sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie à la date de l'analyse,</li> <li>- 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%),</li> </ul> la Commission considère que, dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX en association au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole MPV), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au protocole MPV administré seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib (VELCADE), au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) repose sur une étude clinique de phase III, l'étude CASSIOPEIA (MMY3006), randomisée, comparative, en ouvert, réalisée chez 1 085 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP).

L'étude est toujours en cours à la date du présent avis et comporte 2 phases (cf. figure 1) :

- Phase 1 : induction / autogreffe / consolidation
- Phase 2 : traitement d'entretien uniquement pour les patients présentant au moins une réponse partielle post consolidation

L'objectif principal de la phase 1 était de démontrer la supériorité de l'ajout du daratumumab au protocole bortézomib / thalidomide / dexaméthasone (D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, en termes de réponse complète stringente (RCs) post-consolidation.

L'objectif principal de la phase 2 était de démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie par rapport à l'abstention thérapeutique en termes de survie sans progression après ACSP, chez les patients ayant eu une réponse post consolidation.

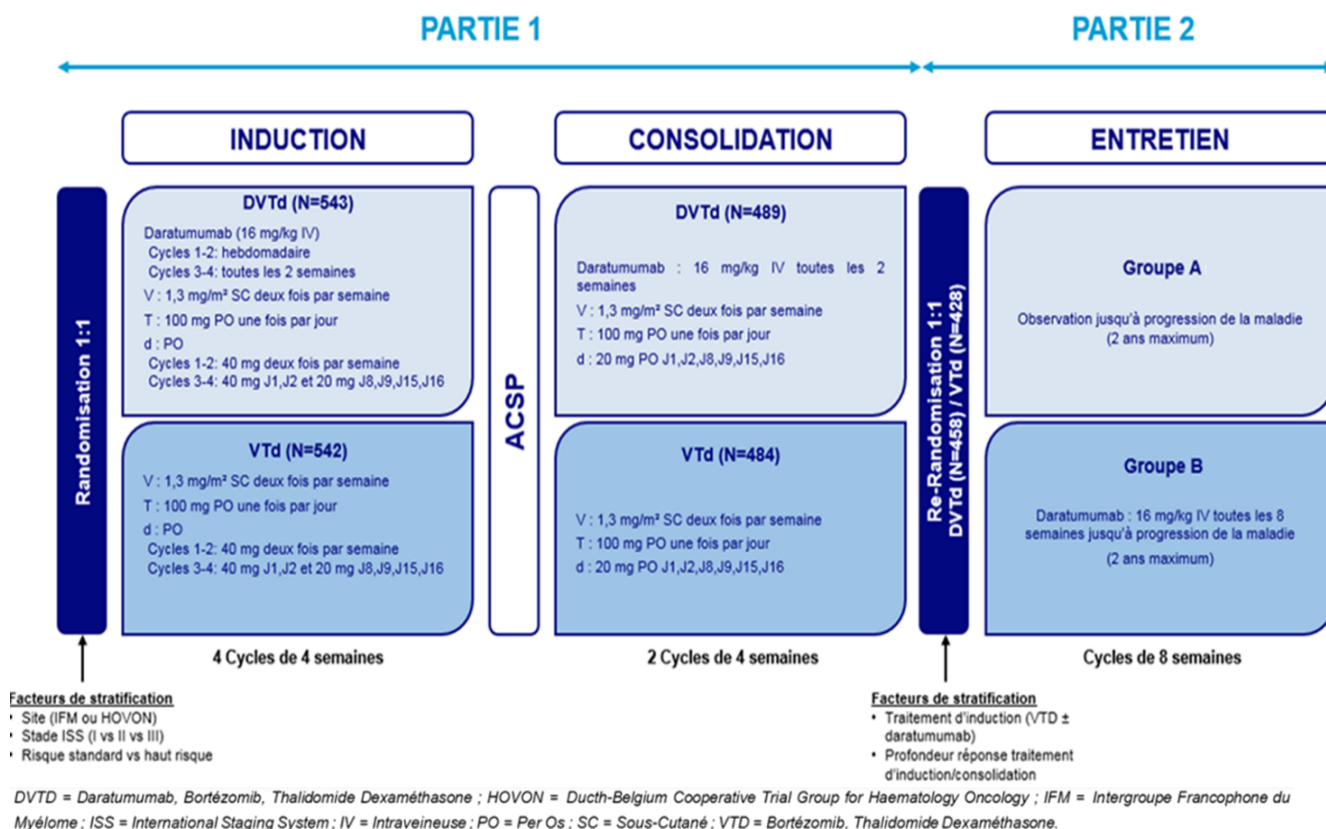


Figure 1 : Schéma de l'étude CASSIOPEIA

Les résultats d'efficacité et de tolérance présentés dans cet avis sont ceux de l'analyse finale de la phase 1 de l'étude (phase d'induction / autogreffe / consolidation), après que tous les patients inclus aient eu une évaluation de la réponse post-consolidation ou aient arrêté l'un des traitements de l'étude (gel de la base le 19 juin 2018, avec un suivi médian de 18,8 mois).

En effet, l'extension d'indication de DARZALEX (daratumumab) a été octroyée sur la base des résultats de la phase 1 de l'étude, uniquement dans le schéma d'induction et de consolidation. DARZALEX (daratumumab) en entretien ne dispose pas d'AMM à ce jour, faute de résultats disponibles de la phase 2 (phase d'entretien), toujours en cours.

## 08.1 Efficacité

<b>Référence</b>	<b>Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study</b> <sup>12</sup>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02541383
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<p><u>Phase 1</u> : Démontrer la supériorité de l'ajout du daratumumab au protocole bortézomib / thalidomide / dexaméthasone (D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, en termes de réponse complète stringente (RCs) post-consolidation.</p> <p><u>Phase 2 (non décrite dans cet avis)</u> : Démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie par rapport à l'abstention thérapeutique en termes de survie sans progression après ACSP, chez les patients présentant au moins une réponse partielle après la consolidation.</p>
<b>Type de l'étude</b>	<p>Étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus le protocole VTd.</p> <p>La première randomisation (1:1) lors de la Phase 1 a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion : I, II ou III ;</li> <li>- la présence d'une anomalie génétique : risque standard ou haut risque en présence de del17p ou t(4;14) à l'inclusion ;</li> <li>- l'affiliation au site : IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) ou HOVON (Dutch-Belgium Cooperative Trial Group for Haematology Oncology).</li> </ul> <p>La deuxième randomisation (1:1) lors de la Phase 2 a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le type de traitement d'induction reçu (VTd ou D-VTd) ;</li> <li>- la profondeur de la réponse au traitement d'induction et de consolidation (déterminée par le statut MRD et la réponse post consolidation).</li> </ul>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Début du recrutement (1<sup>ère</sup> patient inclus) : 22/09/2015</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19/06/2018</p> <p>Etude conduite dans 111 centres dans 3 pays (France, Belgique, Pays-Bas) dont 70 centres en France ayant inclus 909 patients.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients âgés de 18 à 65 ans,</li> <li>• Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligible à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,</li> <li>• Indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2,</li> <li>• Diagnostic de myélome multiple documenté selon les critères ci-dessous :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Critères diagnostiques d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie et de lésions osseuses (critères CRAB)</li> <li>- Plasmocytose médullaire monoclonale <math>\geq 10\%</math> documentée ou plasmocytome confirmé par une biopsie, et avec un ou plusieurs des événements suivants définissant le myélome :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hypercalcémie : calcémie <math>&gt; 0,25</math> mmol/L (<math>&gt; 1</math> mg/dL) supérieure à la limite supérieure à la normale ou <math>&gt; 2,75</math> mmol/L (<math>&gt; 11</math> mg/dL),</li> <li>○ Insuffisance rénale : clairance de la créatinine <math>&lt; 40</math> mL/min ou créatinine sérique <math>&gt; 177</math> <math>\mu</math>mol/L (<math>&gt; 2</math> mg/dL),</li> <li>○ Anémie : hémoglobine <math>&gt; 2</math> g/dL en dessous de la limite inférieure à la normale ou hémoglobine <math>&lt; 10</math> g/dL,</li> <li>○ Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions ostéolytiques observées par radiographie, par scanner ou par PET-scan,</li> <li>○ Pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse <math>\geq 60\%</math></li> <li>○ 1 lésion focale sur les études IRM</li> </ul> </li> <li>- Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myélome multiple à IgG : immunoglobuline monoclonale sérique <math>\geq 1,0</math> g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire <math>\geq 200</math> mg/24 heures, ou</li> <li>○ Myélome multiple à IgA, IgD, IgE, IgM : immunoglobuline monoclonale sérique <math>\geq 0,5</math> g/dL ou immunoglobuline monoclonale urinaire <math>\geq 200</math> mg/24 heures, ou</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

<sup>12</sup> Moreau P, Attal M, Hulin C *et al.* Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. 2019 Jul 6;394(10192):29-38.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myélome multiple à IgD : immunoglobuline monoclonale sérique <math>\geq 0,5</math> g/dL et chaîne légère libre d'immunoglobuline sérique <math>\geq 10</math> mg/dL et taux anormal de chaîne légère libre d'immunoglobuline sérique kappa lambda; ou</li> <li>○ Myélome multiple à chaîne légère sans maladie mesurable dans le sang ou les urines : immunoglobuline à chaîne légère libre sérique <math>\geq 10</math> mg/dL et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de traitement par daratumumab ou d'autres traitements anti-CD38,</li> <li>• Amylose-AL primitive, gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou myélome multiple indolent,</li> <li>• Maladie de Waldenström ou autre affection comportant une immunoglobuline monoclonale mais sans infiltration médullaire par des plasmocytes clonaux associée à des lésions lytiques osseuses,</li> <li>• 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),</li> <li>• Neuropathie périphérique ou douleur neuropathique de grades <math>\geq 2</math>, selon la définition du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4</li> <li>• Antécédent de cancer (autre que le myélome multiple) de moins de 10 ans, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, des carcinomes in situ du col de l'utérus, des adénocarcinomes de la prostate localisés et diagnostiqués depuis <math>\geq 3</math> ans sans preuve d'échec biochimique,</li> <li>• Radiothérapie ou plasmaphérèse pendant respectivement les 14 et 28 jours précédant l'inclusion,</li> <li>• Localisations méningées du myélome multiple,</li> <li>• Bronchopneumopathie chronique obstructive avec un Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) <math>&lt; 50\%</math> de la valeur théorique, asthme non contrôlé ou antécédent d'asthme persistant modéré à sévère dans les 2 années précédant l'inclusion,</li> <li>• Affections concomitantes cliniquement significatives.</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude a été divisée en 2 périodes de traitement (cf. figure 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Phase 1 : Phase d'induction / autogreffe / consolidation (ratio d'allocation 1:1),</li> <li>▪ Phase 2 : Phase d'entretien (ratio d'allocation 1:1 chez les patients présentant au moins une réponse partielle après la consolidation).</li> </ul> <p>La période de traitement était poursuivie jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, inéligibilité à la seconde randomisation ou jusqu'à 2 ans de traitement d'entretien ou d'observation. Les cycles de traitement étaient de 4 semaines en Phase 1 et 8 semaines en Phase 2.</p> <p>Une phase de suivi des patients était prévue après l'arrêt du traitement jusqu'au décès, perdu de vue, retrait du consentement ou fin de l'étude.</p> <p><b>Phase 1</b> : Après une phase de sélection de 28 jours maximum, les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe daratumumab / bortézomib / thalidomide / dexaméthasone (D-VTd)</u> : traitement d'induction par l'association D-VTd pendant 16 semaines (4 cycles de 4 semaines), puis autogreffe, suivie de 2 cycles de D-VTd en consolidation ;</li> <li>- <u>Groupe bortézomib / thalidomide / dexaméthasone (VTd)</u> : traitement d'induction par l'association VTd pendant 16 semaines (4 cycles de 4 semaines), puis autogreffe, suivie de 2 cycles de VTd en consolidation.</li> </ul> <p>La phase de consolidation du traitement débutait <math>\geq 30</math> jours post-autogreffe et la réponse au traitement était évaluée post-consolidation.</p> <p><b>Phase 2</b> : Les patients présentant une réponse au moins partielle post-consolidation étaient randomisés une 2<sup>ème</sup> fois selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes suivants, pour une durée maximale de 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe A</u> : simple observation jusqu'à progression documentée de la maladie ;</li> <li>- <u>Groupe B</u> : traitement d'entretien par daratumumab en monothérapie toutes les 8 semaines, jusqu'à progression documentée de la maladie.</li> </ul>



	<p>Les patients n'ayant pas été randomisés une 2<sup>ème</sup> fois entraient dans une phase de suivi qui durait jusqu'à la progression de la maladie ou le décès, et ce même s'ils recevaient un traitement ultérieur.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab : une dose de 16 mg/kg par perfusion IV, une fois par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 et 2 de la phase d'induction), puis toutes les 2 semaines pendant les cycles d'induction restants (cycles 3 et 4) et de consolidation (cycles 5 et 6). En phase d'entretien (phase 2) pour les patients du groupe B : 16 mg/kg toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie (sans dépasser une durée maximale de 2 ans). 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 : 20 mg de dexaméthasone 1h avant chaque perfusion pendant les phases d'induction et de consolidation et 3h avant chaque perfusion pendant les phases d'entretien. Afin de prévenir les réactions retardées liées à la perfusion, un traitement post-perfusion était également prévu.</li> <li>- Bortézomib : 1,3 mg/m<sup>2</sup> par voie sous-cutanée, 2 fois par semaine pendant les 4 cycles d'induction (cycles 1 à 4) et 2 cycles de consolidation (cycles 5 et 6) (jours 1, 4, 8 et 11 de chaque cycle).</li> <li>- Thalidomide : 100 mg par voie orale, une fois par jour pendant les 4 cycles d'induction et 2 cycles de consolidation.</li> <li>- Dexaméthasone : 40 mg par voie orale, 2 fois par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 et 2 de la phase d'induction), puis 40 mg à J1 et J2 et 20 mg à J8, J9, J15 et J16 pendant 8 semaines (cycles 3 et 4 de la phase d'induction), puis 20 mg à J1, J2, J8, J9, J15 et J16 pendant 8 semaines (cycles 5 et 6 de la phase de consolidation).</li> </ul> <p>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.</p> <p><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 biphosphonates, prévention des infections...).</p>
<b>Critère de jugement principal (phase 1 de l'étude)</b>	<p><b>Réponse complète stringente post consolidation (RCs)</b> selon les critères de l'IMWG<sup>13</sup> et définie par la proportion de patients ayant une réponse complète (telle que définie ci-dessous) associée à un ratio normal de chaînes légères libres et à l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse établie par immunohistochimie, immunofluorescence ou cytométrie de flux (analyse ITT).</p>
<b>Critères de jugement secondaires (phase 1 de l'étude)</b>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Maladie résiduelle minimale (MRD) négative post-consolidation au seuil de 10<sup>-5</sup>, évaluée par cytométrie de flux et définie par la présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une réponse complète,</li> <li>2. Réponse complète (RC) post-consolidation (réponses complètes stringentes et réponses complètes), évaluée 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 ≤ 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse,</li> <li>3. Survie sans progression (SSP) définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression évaluée selon les critères de l'IMWG ou du décès quelle qu'en soit la cause,</li> <li>4. Survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.</li> </ol> <p><u>Autres critères de jugement secondaires et exploratoires</u> :</p> <p>12 critères de jugements secondaires ou exploratoires ont été définis dont 6 jugés cliniquement pertinents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de réponse globale (RCs, RC, très bonne réponse partielle et réponse partielle) post consolidation,</li> <li>- Taux de réponse globale post induction,</li> <li>- Délai de réponse (délai entre la randomisation et la 1<sup>ère</sup> réponse),</li> <li>- Temps jusqu'à progression (défini comme le délai entre la randomisation et la progression ou le décès en raison de la progression de la maladie),</li> </ul>

<sup>13</sup> International Myeloma Working Group



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression 2 (SSP2, définie comme le délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause pendant le traitement suivant),</li> <li>- Qualité de vie (évaluée sur les échelles EORTC-QLQ-C30<sup>14</sup> et EQ-5D-5L<sup>15</sup>).</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Afin de mettre en évidence une augmentation de la réponse complète stringente de 25 % à 35 % dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd (phase 1), avec une puissance de 85 %, la taille de l'échantillon a été estimée à 1 080 patients (540 patients par groupe). Ce calcul a été réalisé en tenant compte de la puissance des deux comparaisons principales de l'étude (phase 1 : induction/autogreffe/consolidation et phase 2 : entretien) et est basé sur un risque alpha bilatéral de 0,05 et sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une proportion de patients éligibles à un traitement d'entretien à l'issue de la phase 1 de 75 % (prenant en compte le taux de réponse attendu et les éventuelles sorties d'études),</li> <li>- soit un total de 800 patients prévus lors de la 2<sup>ème</sup> randomisation (400 par groupe),</li> <li>- et une réduction du risque de décès ou progression de 25 % lors de la phase 2 (SSP estimée à 60 mois dans le groupe entretien par daratumumab en monothérapie versus 45 mois dans le groupe sans traitement d'entretien ; HR = 0,75), avec une puissance de 80 % et un nombre d'événements attendus de 390 (progressions ou décès).</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Méthode d'analyse - Phase 1 :</u>  <b>Analyse du critère de jugement principal : réponse complète stringente post consolidation (RCs)</b>  L'analyse finale de la RCs lors de la phase 1 était prévue après que tous les patients inclus aient eu une évaluation de la réponse post-consolidation ou aient arrêté l'un des traitements de l'étude. Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour ce critère. La RCs post consolidation a été évaluée par un algorithme et un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Les résultats ont été exprimés avec des odds ratio et un risque alpha de 5 %.</p> <p><b>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</b>  En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués avec un risque alpha bilatéral de 5 %, selon la méthode de Tang et Geller (1999) et selon l'ordre hiérarchique suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taux de MRD négative post consolidation</li> <li>2. Taux de RC post consolidation</li> </ol> <p>Ces deux critères de jugement ont été analysés de la même manière que le critère de jugement principal.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. SSP</li> </ol> <p>Une analyse intermédiaire de la SSP était prévue à la fin de la phase 1 lors de l'évaluation de la RCs post consolidation, avec un risque alpha bilatéral alloué de 0,0001. L'analyse finale de la SSP de la phase 1 était prévue lors de la survenue de 400 événements, au moment de l'analyse intermédiaire de la SSP de la phase 2, avec un risque alpha consenti de 0,0499. La méthode de Bonferroni a été utilisée pour contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses. Deux comparaisons de la SSP étaient prévues lors de la phase 1, en fonction du traitement d'entretien de la phase 2, à savoir D-VTd versus VTd chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par daratumumab, et D-VTd versus VTd chez les patients dans le groupe sans traitement d'entretien. La méthode de pondération sur la probabilité inverse (Lokhnygina 2007)<sup>16</sup> a été utilisée afin d'ajuster l'impact potentiel de la seconde randomisation dans la comparaison des groupes. Tous les patients, y compris ceux qui n'ont pas été randomisés une deuxième fois, ont été inclus dans cette analyse de la SSP (population ITT). Compte tenu de cette seconde</p>

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> Lokhnygina Y, Helterbrand JD. Cox regression methods for two-stage randomization designs. *Biometrics*. 2007;63(2):422-428.

randomisation pour le traitement d'entretien selon un ratio 1:1, la méthode de pondération sur la probabilité inverse attribuait un poids supérieur aux patients randomisés une deuxième fois par rapport aux patients qui ne l'étaient pas (absence de réponse post consolidation en phase 1). Les médianes de SSP ont été estimées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier pondérées (Miyahara et Wahed 2010) et un test du logrank ajusté par la pondération sur la probabilité inverse a été utilisé pour la comparaison entre les groupes. Le HR a été estimé selon un modèle de Cox ajusté. Une analyse de sensibilité de la SSP était prévue sans ajustement sur la seconde randomisation.

#### 4. SG

Une analyse intermédiaire de la SG est prévue lors de l'analyse intermédiaire de la SSP de la phase 2, avec un risque alpha bilatéral de 0,0005. L'analyse finale de la SG est planifiée lors de l'analyse finale de la SSP de la phase d'entretien (phase 2), avec un risque alpha de 0,0495 (méthode de Bonferroni).

Lors de l'analyse finale de la phase 1, les résultats de la phase 2 n'étant pas encore disponibles, une analyse exploratoire de la SG a été réalisée.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues pour l'évaluation de la RCs, la MRD et la SSP. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les résultats de ces analyses sont considérés exploratoires.

#### Méthode d'analyse - Phase 2 (à titre informatif) :

##### **Analyse du critère de jugement principal (SSP) :**

Une analyse intermédiaire était prévue pour l'évaluation de la SSP durant la phase 2 (phase d'entretien), après la survenue de 273 (70 %) événements (progression ou décès). L'analyse finale de la SSP était prévue lors de la survenue de 390 événements.

Les méthodes de Lan-DeMets et O'Brien-Flemming permettaient de prendre en compte la multiplicité des analyses (risque alpha bilatéral consenti de 0,0147 pour l'analyse intermédiaire et de 0,0455 pour l'analyse finale).

#### Populations d'analyse :

- Analyses d'efficacité de la phase 1 effectuées sur la population ITT, c'est à dire l'ensemble des patients randomisés lors de la 1<sup>ère</sup> randomisation
- Analyses d'efficacité de la phase 2 effectuées sur la population ITT modifiée, c'est-à-dire les patients ayant été randomisés une deuxième fois.

#### Amendements au protocole : au total, le protocole a été amendé deux fois :

- Amendement 1 (24 août 2015) : mise à jour des critères d'inclusion afin d'inclure les critères spécifiques du CRAB, les chaînes légères libres pour la quantification d'IgD et d'autoriser les arythmies et la vertébroplastie.
- Amendement 2 (21 mars 2016) : mise à jour des critères d'inclusion afin d'exclure le plasmocytome solitaire, modifications pour assurer une meilleure différenciation entre les phases 1 et 2 de l'étude, mises à jour supplémentaires pour s'aligner sur les publications et les recommandations de l'IMWG.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 1 085 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT), dont 543 patients dans le groupe D-VTd et 542 patients dans le groupe VTd.

Dans le groupe D-VTd, respectivement 99 %, 90 % et 86 % des patients ont reçu le traitement d'induction, l'autogreffe de cellules souches et le traitement de consolidation contre respectivement 99 %, 89 % et 83 % dans le groupe VTd. Parmi eux, 94 % et 85 % des patients du groupe D-VTd, et 94 % et 81 % des patients du groupe VTd ont reçu l'intégralité du traitement d'induction et de consolidation, respectivement, cf. figure 2.

Les arrêts de traitement ont été moins nombreux dans le groupe D-VTd (14 %) par rapport au groupe VTd (19 %) ; les raisons les plus fréquentes ont été les événements indésirables (9 % versus 10 %) et la progression de la maladie (4 % dans les 2 groupes).

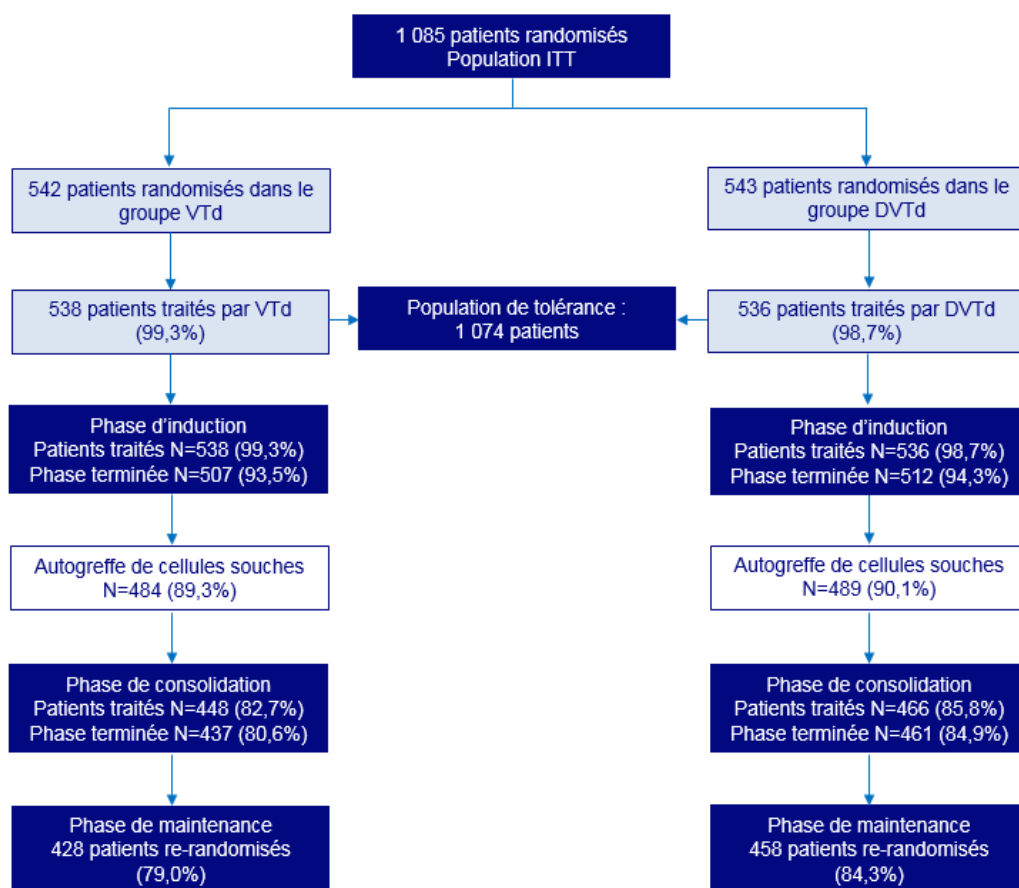


Figure 2 : Disposition des patients inclus dans l'étude CASSIOPEIA

Un total de 886 patients (82 %) a été randomisé une deuxième fois après consolidation ; avec une proportion de patients plus élevée dans le groupe D-VTd (84 %) par rapport au groupe VTd (79 %).

### ► 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 âgés de moins de 65 ans ; l'âge médian était de 58 ans (min – max : 22 – 65), avec 84 % de patients âgés de plus de 50 ans. La grande majorité d'entre eux (90 %) était en bon état général (statut ECOG 0 ou 1). Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis 1 mois en médiane. Enfin, 16 % des patients avaient des anomalies génétiques de haut risque : del17p ou t(4:14).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CASSIOPEIA

	VTd (N=542)	D-VTd (N=543)	Total (N=1 085)
<b>Age (années)</b>			
Médiane (min-max)	58 (26 – 65)	59 (22 - 65)	58 (22 - 65)
< 50, n (%)	90 (16,6%)	83 (15,3%)	173 (15,9%)
≥ 50 - 65, n (%)	452 (83,4%)	460 (84,7%)	912 (84,1%)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Hommes	319 (58,9%)	316 (58,2%)	635 (58,5%)
<b>Indice ECOG, n (%)</b>			
0	257 (47,4%)	265 (48,8%)	522 (48,1%)
1	230 (42,4%)	225 (41,4%)	455 (41,9%)
2	55 (10,1%)	53 (9,8%)	108 (10,0%)
<b>Type de myélome par immunofixation ou dosage des chaînes légères, n (%)</b>			

	VTd (N=542)	D-VTd (N=543)	Total (N=1 085)
IgG	333 (61,4%)	351 (64,6%)	684 (63,0%)
IgA	104 (19,2%)	87 (16,0%)	191 (17,6%)
IgM	2 (0,4%)	1 (0,2%)	3 (0,3%)
IgD	13 (2,4%)	5 (0,9%)	18 (1,7%)
Chaîne légère	66 (12,2%)	83 (15,3%)	149 (13,7%)
Kappa	46 (8,5%)	53 (9,8%)	99 (9,1%)
Lambda	20 (3,7%)	30 (5,5%)	50 (4,6%)
Biclonal	19 (3,5%)	12 (2,2%)	31 (2,9%)
Immunofixation négative	5 (0,9%)	4 (0,7%)	9 (0,8%)
<b>Score pronostique (ISS), n (%)</b>			
I	228 (42,1%)	204 (37,6%)	432 (39,8%)
II	233 (43,0%)	255 (47,0%)	488 (45,0%)
III	81 (14,9%)	84 (15,5%)	165 (15,2%)
<b>Ancienneté du diagnostic (mois)</b>			
Médiane (min-max)	0,95 (0,2 – 31,0)	0,92 (0,2 - 66,6)	0,92 (0,2 – 66,6)
<b>Anomalies cytogénétiques, n (%)</b>			
Risque standard	454 (84,1%)	460 (84,9%)	914 (84,5%)
Haut risque	86 (15,9%)	82 (15,1%)	168 (15,5%)
del17p	39 (7,8%)	42 (8,4%)	81 (8,1%)
t(4 :14)	53 (10,5%)	51 (10,2%)	104 (10,4%)
CLL = Chaînes Légères Libres ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; ISS = International Staging System ; del = délétion ; t = translocation			

### ► Traitements ultérieurs du myélome

Une proportion inférieure de patients a reçu un traitement ultérieur du myélome dans le groupe D-VTd (11 %) par rapport au groupe VTd (18 %). Les traitements ultérieurs du myélome les plus fréquemment rapportés étaient : le lénalidomide (8 % dans le groupe D-VTd versus 16 % dans le groupe VTd), le bortézomib (5 % dans chaque groupe), le cyclophosphamide (3 % versus 4 %), le pomalidomide (3 % versus 3,5 %), le carfilzomib (2 % versus 4 %), l'ixazomib (2 % versus 4 %), le thalidomide (2 % versus 1 %) et le daratumumab (1,5 % versus 3 %). Une autogreffe de cellules souches ultérieure a été rapportée chez 4,5 % du groupe D-VTd et 6 % du groupe VTd.

### ► Critère de jugement principal évalué selon un algorithme – Population ITT

Le critère de jugement principal était **la réponse complète stringente post consolidation (RCs)** selon les critères de l'IMWG définie par la proportion de patients ayant une réponse complète associée à un ratio normal de chaînes légères libres et à l'absence de cellules clonales dans la moelle osseuse établie par immunohistochimie, immunofluorescence ou cytométrie de flux (cf. Annexe 1). L'analyse de la RCs correspond à l'analyse finale de la phase 1 de l'étude, après que tous les patients inclus aient eu une évaluation de la réponse post-consolidation ou aient arrêté l'un des traitements de l'étude. Après un suivi médian de 18,8, mois, une augmentation statistiquement significative du taux de RCs post consolidation a été observée dans le groupe D-VTd (28,9 %, [IC95% : 25,1 - 32,9]) par rapport au groupe VTd (20,3 % [IC95% : 17,0 - 23,9]) ; OR = 1,60 [IC95% : 1,21 - 2,12], p=0,0010, inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 5 %.

Des résultats cohérents en termes de proportion de RCs ont été observés dans les analyses exploratoires en sous-groupes, excepté dans les sous-groupes de patients présentant une anomalie cytogénétique à haut risque (OR = 0,83) et présentant un score ISS de III (OR = 1,07), cf. annexe 2. Ces résultats sont exploratoires en l'absence d'ajustement sur le risque alpha.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés – Population ITT

En cas de significativité sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués par un algorithme, selon l'ordre hiérarchique suivant :

- **Maladie résiduelle minimale (MRD) négative post-consolidation** au seuil de  $10^{-5}$ , évaluée par cytométrie de flux et définie par la présence de cellules tumorales résiduelles après la fin d'un traitement et l'obtention d'une réponse complète. La proportion de patients présentant une

MRD négative post-consolidation a été significativement plus élevée dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd : 64 % versus 44 % (OR = 2,27 [IC95% : 1,78 – 2,90], p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 5%).

Les analyses exploratoires en sous-groupes ont montré des résultats cohérents, y compris dans les sous-groupes de patients présentant un score ISS de III et à haut risque cytogénétique.

- **Réponse complète (RC) post-consolidation** (réponse complète stringente et réponse complète), évaluée selon les critères de l'IMWG et définie par une immunofixation négative dans le sérum et l'urine, une disparition complète de tout plasmocytome des tissus mous et ≤ 5% de plasmocytes dans la moelle osseuse.

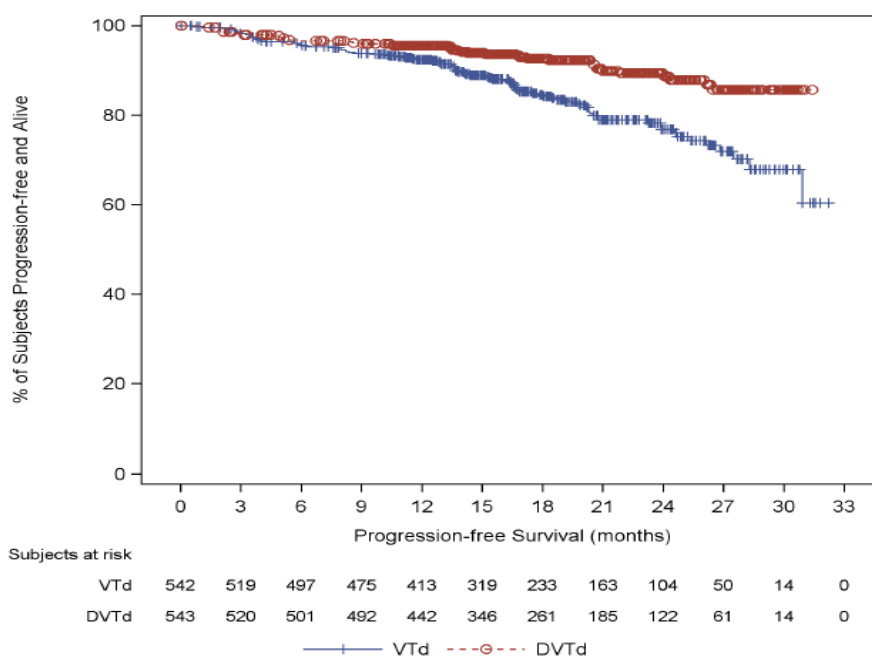
Une proportion plus importante de RC post consolidation a été observée dans le groupe D-VTd (39 %) par rapport au groupe VTd (26 %), OR = 1,82 [IC95% : 1,40 – 2,36], p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 5%, différence statistiquement significative.

- **Survie sans progression (SSP)** définie par le délai entre la date de la 1<sup>ère</sup> randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie évaluée selon les critères de l'IMWG ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Une analyse intermédiaire de la SSP était prévue à la fin de la phase 1, lors de l'évaluation de la RCs post consolidation. Après ajustement sur la seconde randomisation, la médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des groupes. Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 53 % a été observée dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd (HR=0,47 [IC95% : 0,33 – 0,67], p inférieur au seuil de 0,0001 prévu pour cette analyse intermédiaire), cf. figure 2. Des résultats cohérents ont été retrouvés dans l'analyse de sensibilité sans ajustement sur la seconde randomisation.

Le pourcentage de SSP à 12 mois a été estimé à 96 % dans le groupe D-VTd versus 92 % dans le groupe VTd, et respectivement 93 % versus 85 % à 18 mois et 89 % versus 77 % à 24 mois.

Des résultats cohérents ont été observés dans les analyses en sous-groupes exploratoires.



**Figure 3 : Survie sans progression (analyse finale de la phase 1) – Etude CASSIOPEIA – Population ITT**

Les résultats de SSP lors d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 10 mois, soit après un suivi médian de 29,2 mois, après ajustement sur la seconde randomisation confirment ceux de l'analyse principale (HR=0,49 [IC95% : 0,38 – 0,64]).

Par ailleurs, une autre analyse exploratoire à la demande de l'EMA a été réalisée en censurant dans chaque groupe les patients traités par daratumumab en entretien pendant la phase 2 de l'étude, afin de pouvoir confirmer le bénéfice de D-VTd en tant que traitement

d'induction/consolidation. Les résultats de cette analyse étaient en ligne avec ceux de l'analyse principale (HR= 0,50 [IC95% : 0,34 – 0,75]).

- **Survie globale (SG)** : le protocole prévoyait deux analyses de la SG (analyse intermédiaire et analyse finale), lors de chaque analyse de la survie sans progression de la phase 2 (analyse intermédiaire et analyse finale). Les résultats présentés ci-dessous à la date de l'analyse finale de la phase 1 n'étaient donc pas prévus au protocole et sont par conséquent exploratoires. Après un suivi médian de 18,8 mois, les données de SG étaient encore immatures. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. A la date de l'analyse, 46 patients étaient décédés : 14 patients (3 %) dans le groupe D-VTd et 32 patients (6 %) dans le groupe VTd.

Les données de SG issues d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 10 mois, soit après un suivi médian de 29,2 mois, n'étaient toujours pas matures, avec un total de 74 décès (26 dans le groupe D-VTd et 48 dans le groupe VTd).

#### ► **Autres critères de jugement secondaires ou exploratoires**

Au total, 12 autres critères de jugements ont été définis, dont 5 jugés pertinents d'un point de vue médical. En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha, les résultats sont exploratoires et ne permettent pas de conclure de manière robuste (cf. annexe 3).

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CASSIOPEIA, à l'aide de 2 questionnaires :

- EORTC QLQ-C30, spécifique du cancer, ayant évalué l'état physique et émotionnel, la douleur et la fatigue ;
- EQ-5D-5L, questionnaire général ayant évalué les domaines suivants : mobilité, capacité à prendre soin de soi, activités quotidiennes, douleur et dépression.

Compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse de la qualité de vie, sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique CASSIOPEIA

#### ► **Population de tolérance**

A la date de l'analyse finale de la phase 1 de l'étude, la population de tolérance était constituée de 1 074 patients (536 dans le groupe D-VTd et 538 dans le groupe VTd) ayant reçu au moins une dose de traitement. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 8,9 mois dans le groupe D-VTd et de 8,7 mois dans le groupe VTd, correspondant à 6 cycles de traitement.

#### ► **Evénements indésirables (EI)**

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un EI lors de la phase d'induction / autogreffe / consolidation : 99,6 % dans le groupe D-VTd et 99,8 % dans le groupe VTd. Les EI les plus fréquents (fréquence > 20 % dans l'un des groupes) ont été respectivement dans le groupe D-VTd versus le groupe VTd : la neuropathie sensitive périphérique (59 % versus 63 %), la constipation (51 % versus 49 %), l'asthénie (32 % versus 29 %), la nausée (30 % versus 24 %), l'œdème périphérique (30 % versus 28 %), la neutropénie (29 % versus 17 %), la fièvre (26 % versus 21 %), la paresthésie (22 % versus 20 %) et la thrombopénie (20 % versus 14 %).

Les EI plus fréquemment observés dans le groupe D-VTd (différence > 5 % entre les 2 groupes) ont été : la nausée, la neutropénie, la thrombopénie, la lymphopénie (19 % versus 13 %) et la toux (17 % versus 9 %).



Une proportion d'EI de grades  $\geq 3$  plus importante a été observée dans le groupe D-VTd : 81 % versus 76 % dans le groupe VTd. Il s'agissait pour les EI de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence  $\geq 10\%$  dans le groupe D-VTd et différence  $\geq 5\%$ ) de la neutropénie (28 % dans le groupe D-VTd versus 15 % dans le groupe VTd) et la lymphopénie (17 % versus 10 %).

#### ► Evénements indésirables graves (EIG)

La fréquence des EIG a été similaire entre les 2 groupes de traitement (47 %). Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd ont été : la neutropénie (3,9 % versus 1,5 %) et la pneumonie (3,5 % versus 1,7 %). A l'inverse, l'incidence des cas d'embolie pulmonaire grave (1,5 % versus 3,7 %) et de fièvre grave (2,8 % versus 4,3 %) a été plus importante dans le groupe VTd.

#### ► Décès

A la date de l'analyse finale de la 1<sup>ère</sup> partie de l'étude (induction / autogreffe / consolidation), les événements indésirables ayant conduit au décès (EI de grade 5) ont été rapportés chez un patient (0,2 %) du groupe D-VTd (arrêt cardiaque) et 9 patients (1,7 %) du groupe VTd (3 causes indéterminées, un arrêt cardiaque, une myocardite, une perforation intestinale, un adénocarcinome pulmonaire, un lymphome et une embolie pulmonaire).

#### ► Arrêts de traitement

Des EI ont conduit à l'arrêt de tous les traitements chez 7,5 % des patients du groupe D-VTd versus 8,4 % dans le groupe VTd. La cause la plus fréquente d'arrêt de traitement était la neuropathie sensitive périphérique (1,9 % dans le groupe D-VTd versus 4,3 % dans le groupe VTd).

#### ► Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquents ( $> 10\%$ ) ont été dans le groupe D-VTd versus VTd :

- les réactions liées à la perfusion du daratumumab dans le groupe D-VTd (35 %), dont la majorité (90 %) était de grades 1-2, avec notamment des frissons (6 %) ;
- les cytopénies, avec une plus forte incidence de neutropénies (35 % versus 25 % respectivement, dont 33 % versus 22 % de grades 3-4) et de thrombopénies (20 % versus 14 %, dont 11 % versus 7 % de grades 3-4) dans le groupe D-VTd. La fréquence des neutropénies fébriles a été similaire entre les 2 groupes (7 % versus 5 %) ;
- les hémorragies (7 % dans les 2 groupes), dont la quasi-totalité (99 %) était de grades 1-2.
- les infections (66 % versus 57 %), avec une fréquence similaire de grades 3-4 dans les 2 groupes (22 % versus 20 %). Il s'agissait de pneumonies sévères (3 % versus 2 %) et de sepsis sévères (2 % versus 3 %). Aucun décès des suites d'une infection n'a été rapporté ;
- les infections virales : aucune réactivation du VHB n'a été rapportée parmi les 21 patients (10 dans le groupe D-VTd et 11 dans le groupe VTd) avec antécédent d'infection par le VHB ;
- les infections opportunistes (13 % versus 8 %) ;
- les neuropathies périphériques (60 % versus 64 %), dont la majorité était d'origine sensitive (59 % versus 63 %). L'incidence des neuropathies périphériques de grades 3-4 était comparable entre les groupes (environ 9 %) ;
- la survenue de cancers primitifs secondaires (2 % dans chaque groupe), majoritairement cutanés (0,7 %).

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

Tableau 3 : PGR de DARZALEX (version 6.4)

<b>Risques importants identifiés</b>	- interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) - réactivation du virus de l'hépatite B
<b>Risques importants potentiels</b>	- immunogénicité
<b>Informations manquantes</b>	- utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement - toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement

En complément des mesures de routine, des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place pour les risques importants identifiés.

Pour le risque d'interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect), trois documents d'information ont été développés : un guide à destination des médecins prescripteurs, un guide à destination des établissements de transfusion sanguine et une carte d'information patient. Pour le risque de réactivation du virus de l'hépatite B, un courrier a été adressé aux professionnels de santé.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Les deux derniers PSUR pour DARZALEX (daratumumab) couvrent la période allant du 16 mai 2018 au 15 novembre 2019.

Pendant la période de mai à novembre 2018, les recrutements dans les études associant le daratumumab aux inhibiteurs de PD-L1 ont été arrêtés en raison d'un nombre de décès plus élevé observé dans une étude clinique chez les patients recevant l'association par rapport à l'atézolizumab en monothérapie pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules.

Au cours du dernier PSUR (période du 16 novembre 2018 au 15 novembre 2019), trois nouveaux effets indésirables associés à l'utilisation de daratumumab ont été identifiés : la réactivation du virus de l'hépatite B, la pancréatite et le sepsis.

Les informations sur la réactivation du virus de l'hépatite B ont été ajoutées dans le RCP et le PGR comme risque identifié important associé au daratumumab. Les professionnels de santé ont été informés via une lettre aux prescripteurs au mois de juillet 2019.<sup>17</sup>

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) ont été les réactions à la perfusion, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la dyspnée, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, l'asthénie, la neuropathie sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée et la fibrillation auriculaire. [...]

#### Réactions liées à la perfusion

Au cours des essais cliniques (en monothérapie et en association ; N = 2 066), la fréquence des réactions liées à la perfusion, tous grades confondus, a été de 37 % lors de la première perfusion de DARZALEX, de 2 % lors de la perfusion de la Semaine 2 et cumulativement de 6 % lors des perfusions suivantes. Moins de 1 % des patients ont présenté une réaction liée à la perfusion de grade 3/4 lors de la perfusion de la Semaine 2 ou des suivantes.

Le délai médian d'apparition d'une réaction a été de 1,5 heure (intervalle : 0 à 72,8 heures). La fréquence des modifications de perfusion dues à des réactions a été de 36 %. La durée médiane des perfusions de 16 mg/kg, lors de la perfusion de la Semaine 1, de la perfusion de la Semaine 2 et des suivantes, a été respectivement de 7, 4 et 3 heures environ.

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

#### Infections

Chez les patients traités par DARZALEX en association, des infections de grade 3 ou 4 ont été rapportées comme suit :

- études menées chez les patients en rechute/réfractaire : DVd : 21 %, Vd : 19 % ; DRd : 27 %, Rd : 23 % ; DPd : 28 %.



- études menées chez les patients nouvellement diagnostiqués : D-VMP : 23 %, VMP : 15 %, DRd : 32 %, Rd : 23 % ; D-VTd : 22 %, VTd : 20 %.

La pneumonie a été l'infection sévère (grade 3 ou 4) la plus fréquemment rapportée dans les différentes études. Dans les études contrôlées versus comparateur actif, les interruptions de traitement dues à des infections (1 à 4 %) et les infections ayant conduit au décès étaient peu fréquentes et réparties de façon relativement équilibrée entre les bras contenant DARZALEX et les bras contrôles actifs. Les infections ayant conduit au décès étaient principalement dues à des pneumonies et des sepsis.

#### Hémolyse

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

## 08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication chez les patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone. La posologie de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication est de 16 mg/kg en perfusion intraveineuse selon un schéma d'administration par cycles de 4 semaines.

Les données à l'appui de cette demande reposent sur une étude clinique de phase 3 (étude CASSIOPEIA), randomisée, comparative, en ouvert, réalisée chez 1 085 patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué éligibles à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches périphériques (ASCP). L'étude comportait 2 phases :

- Phase 1 (induction / autogreffe / consolidation) : l'objectif principal était de démontrer la supériorité de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd seul (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone), en termes de réponse complète stringente (RCs) post consolidation.
- Phase 2 (phase d'entretien) : l'objectif principal était de démontrer la supériorité d'un traitement d'entretien par DARZALEX (daratumumab) en monothérapie toutes les 8 semaines, jusqu'à progression documentée de la maladie, par rapport à l'abstention thérapeutique, en termes de survie sans progression, chez les patients présentant au moins une réponse partielle post consolidation.

**L'AMM de DARZALEX (daratumumab) a été octroyée sur la base des résultats de la phase 1 de l'étude, uniquement dans le schéma d'induction et de consolidation. DARZALEX en entretien ne dispose pas d'AMM à ce jour, faute de résultats disponibles de la phase 2, toujours en cours.**

Lors de la phase 1, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir le protocole D-VTd ou le protocole VTd pour une durée de 4 cycles d'induction sur 16 semaines suivis de 2 cycles de consolidation sur 8 semaines post autogreffe. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude étaient homogènes entre les groupes. Les patients étaient âgés de moins de 65 ans ; l'âge médian était de 58 ans. La grande majorité d'entre eux (90 %) était en bon état général (statut ECOG 0 ou 1). Tous avaient un myélome multiple non préalablement traité, diagnostiqué depuis 1 mois en médiane. Enfin, 15 % des patients avaient des anomalies génétiques de haut risque : del17p ou t(4:14).

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse finale de la phase 1 de l'étude, correspondant à un suivi médian de 18,8 mois, après que tous les patients inclus aient eu une évaluation de la réponse post-consolidation ou aient arrêté l'un des traitements de l'étude.

Dans le groupe D-VTd, respectivement 94 % et 85 % des patients inclus ont reçu l'intégralité du traitement d'induction et de consolidation contre 94 % et 81 % dans le groupe VTd.

## ► Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal était la réponse complète stringente post consolidation (RCs). Après un suivi médian de 19 mois, une augmentation statistiquement significative du taux de RCs post consolidation a été observée dans le groupe D-VTd (29 %) par rapport au groupe VTd (20 %) (OR = 1,60 [IC95% : 1,21 - 2,12],  $p=0,0010$ , inférieur au seuil de risque alpha prédéfini de 5%).

Le critère de jugement principal étant statistiquement significatif, les critères de jugement secondaires ont pu être évalués, selon l'ordre hiérarchique suivant :

- Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative post-consolidation au seuil de  $10^{-5}$  : 64 % dans le groupe D-VTd versus 44 % dans le groupe VTd (OR = 2,27 [IC95% : 1,78 – 2,90],  $p<0,0001$ , différence statistiquement significative). La Commission souligne l'intérêt de l'évaluation de la MRD dans cet essai, avec une proportion plus importante de patients ayant une MRD indétectable dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd, dans un contexte où des données de survie globale sont attendues (cf. ci-dessous) et où la MRD n'est pas considérée comme un critère de substitution de la survie globale, en l'absence de démonstration robuste dans cette indication.
- Taux de réponse complète (RC) post-consolidation (incluant la réponse complète stringente et la réponse complète) : 39 % dans le groupe D-VTd versus 26 % dans le groupe VTd (OR = 1,82 [IC95% : 1,40 – 2,36],  $p<0,0001$ , différence statistiquement significative) ;
- Survie sans progression (SSP) : après ajustement sur la seconde randomisation lors d'une analyse intermédiaire planifiée, la médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Une réduction statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 53 % a été observée dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd (HR=0,47 [IC95% : 0,33 – 0,67],  $p$  inférieur au seuil de 0,0001 prévu pour cette analyse intermédiaire). Ces résultats ont été confirmés dans les analyses exploratoires réalisées à la demande de l'EMA.
- Survie globale (SG) : à la date de l'analyse, les données de SG n'étaient pas matures, avec 46 patients décédés : 14 patients (3 %) dans le groupe D-VTd et 32 patients (6 %) dans le groupe VTd (résultat exploratoire car non prévu au protocole).

La qualité de vie des patients dans l'étude CASSIOPEIA a été analysée à l'aide de 2 questionnaires : un questionnaire spécifique du cancer (EORTC QLQ-C30) et un questionnaire général (EQ-5D-5L). Cependant aucune conclusion formelle ne peut être faite sur la base de ces résultats compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert, d'une part, et du caractère exploratoire de cette analyse en l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, d'autre part.

## ► Tolérance

A la date de l'analyse finale de la phase 1 de l'étude, les patients avaient reçu en médiane 6 cycles de traitement dans les 2 groupes (4 cycles d'induction et 2 de consolidation), correspondant à une durée médiane de traitement de 8,9 mois dans le groupe D-VTd et de 8,7 mois dans le groupe VTd. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd (différence > 5 % entre les 2 groupes) ont été : la nausée (30 % versus 24 %), la neutropénie (29 % versus 17 %), la thrombopénie (20 % versus 14 %), la lymphopénie (19 % versus 13 %) et la toux (17 % versus 9 %).

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence  $\geq 10$  % dans le groupe D-VTd et différence  $\geq 5$  %) ont été la neutropénie (28 % dans le groupe D-VTd versus 15 % dans le groupe VTd) et la lymphopénie (17 % versus 10 %).

La fréquence des EI graves a été similaire entre les 2 groupes de traitement (47 %). Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VTd par rapport au groupe VTd ont été la neutropénie (3,9 % versus 1,5 %) et la pneumonie (3,5 % versus 1,7 %). A l'inverse, l'incidence des cas d'embolie pulmonaire grave (1,5 % versus 3,7 %) et de fièvre grave (2,8 % versus 4,3 %) a été plus importante dans le groupe VTd. Les EI ayant conduit au décès (EI de grade 5) ont été rapportés chez un patient (0,2 %) du groupe D-VTd (arrêt cardiaque) et 9 patients (1,7 %) du groupe VTd.

Les EI ayant mené à un arrêt de traitement ont concerné 7,5 % des patients du groupe D-VTd versus 8,4 % dans le groupe VTd. La cause la plus fréquente était la neuropathie sensitive périphérique (1,9 % dans le groupe D-VTd versus 4,3 % dans le groupe VTd).

## Discussion

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VTd par rapport au protocole VTd seul post consolidation, chez des patients ayant un myélome multiple non précédemment traité, après un suivi médian de 19 mois, en termes de réponse complète stringente (29 % versus 20 %), de maladie résiduelle minimale indétectable (64 % versus 44 %) et de survie sans progression (HR=0,47 [IC95% : 0,33 – 0,67, gain médian non quantifiable à ce jour en l'absence de recul suffisant) ;
- de l'absence de gain démontré en termes de survie globale à ce jour (données immatures) ;
- du choix du comparateur VTd, qui est un comparateur cliniquement pertinent et le seul à avoir l'AMM dans cette indication, bien que le protocole VRd, qui serait moins neurotoxique selon les experts, soit actuellement utilisé en pratique courante hors AMM et recommandé dans les mêmes modalités d'utilisation que le protocole VTd ;
- d'un effectif important (plus de 80 %) de patients français inclus, permettant une transposabilité acceptable des résultats de l'étude à la pratique courante en France ;
- d'une incidence plus importante de neutropénies sévères (28 % versus 15 %), de lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et de pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %) dans le groupe traité par daratumumab ;
- de l'impact non démontré sur la qualité de vie ;
- et dans l'attente des données de la phase 2 de l'étude, toujours en cours, qui permettront de valider ou non l'intérêt d'un traitement par DARZALEX (daratumumab) en entretien post greffe ;

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

## 08.5 Programme d'études

Etudes en cours évaluant DARZALEX (daratumumab) :

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Disponibilité des résultats
<b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients <u>non éligibles</u> à la greffe</b>				
<b>MMY3007 Alcyone</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednisone <i>versus</i> bortezomib + melphalan + prednisone	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Disponibles
<b>MMY3008 Maia</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	AI : 2021 AF : 2024
<b>MMY2040 Pléiades</b>	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC + bortézomib + melphalan + dexaméthasone ou Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone	Daratumumab SC en association en première ligne et en rechute	Disponibles
<b>MMY3019 Céphéus</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone en entretien <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas considérée en 1 <sup>ère</sup> intention	AI : 2021 AF : 2025
<b>Myélome multiple indolent</b>				
<b>SMM3001 Aquila</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab monothérapie <i>versus</i> surveillance	Myélome multiple indolent à haut risque	AI : 2022 AF : 2025

<b>Essai SMM2001</b>	Phase 2, randomisée	Trois schémas posologiques de daratumumab	Myélome multiple asymptomatique	Disponibles
<b>Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, <u>patients éligibles à la greffe</u></b>				
<b>MMY 3006 Cassiopeia</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	AI (partie 2) : Q4 2020 AF (partie 2) : Q3 2022
<b>MMY2040 Pléiades</b>	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + melphalan + dexaméthasone ou à bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone)	Daratumumab en SC en association en 1 <sup>ère</sup> ligne et en rechute	Disponibles
<b>MMY3014 Perseus</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone Tous deux suivis d'un entretien par daratumumab	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	AI : 2022 AF : 2029
<b>MMY3021 Auriga</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide <i>versus</i> lénalidomide en entretien post-greffe	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple ayant reçu une greffe	AI : 2021 AF : 2024
<b>Myélome multiple <u>en rechute</u></b>				
<b>MMY 3003 Pollux</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AF : 2021
<b>MMY 3004 Castor</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AF : 2021
<b>MMY3013 Apollo</b>	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> pomalidomide + dexaméthasone	En rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	AI : 2021 AF : 2024
<b>MMY3012 Columba</b>	Phase 3, ouverte, comparative, non-infériorité	Daratumumab SC <i>versus</i> daratumumab IV	Daratumumab en SC	Disponibles

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels on recommande généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.<sup>6,7</sup>

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Les dernières recommandations européennes de l'ESMO actualisées en 2017 intègrent la possibilité d'une ACSP jusqu'à 70 ans si le patient est en bon état général.<sup>6</sup> Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement augmenté la survie des patients âgés de moins de 65-70 ans.<sup>8</sup>

Chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations préconisent un traitement d'induction par quatre cycles d'association triple, suivi par une autogreffe de cellules souches.<sup>6,7,9</sup> Les traitements recommandés dans ce contexte sont :

- le protocole VTd (bortézomib + thalidomide + dexaméthasone),
- le protocole VRd (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone), bien que hors AMM.

La Commission a réévalué le protocole VTd en 2016 et a considéré qu'il restait un traitement de référence chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, sur la base d'un gain démontré en termes de réponse complète ou presque complète en post-induction et en post-transplantation en faveur de l'ajout du bortézomib à l'association thalidomide/dexaméthasone.<sup>10</sup>

Un traitement de consolidation post-autogreffe, avec les mêmes médicaments utilisés en traitement d'induction, peut être proposé.<sup>9</sup>

Chez les patients éligibles, après l'autogreffe, et malgré un éventuel traitement de consolidation (pour lequel aucun médicament ne disposait spécifiquement d'une AMM jusqu'à présent), la maladie résiduelle persiste, exposant le patient à une rechute plus ou moins précoce. Le traitement d'entretien post-autogreffe ayant pour but de retarder la première rechute fait partie des options thérapeutiques qui pourra être proposée dans la stratégie de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du myélome multiple. REVLIMID (lénalidomide) est le seul médicament disposant actuellement d'une AMM dans cette indication et, selon les recommandations actuelles, il pourra être proposé au patient en tenant compte notamment du surrisque de cancers secondaires.<sup>6,7,9</sup> La Commission souligne dans son avis du 18 mars 2020 les nombreuses incertitudes qui persistent quant à la stratégie thérapeutique à privilégier entre un traitement d'entretien par REVLIMID (lénalidomide) et une abstention thérapeutique et recommande, en cas d'utilisation de REVLIMID (lénalidomide), que ce dernier soit administré pour une durée maximale de deux ans et non jusqu'à progression de la maladie, en l'absence de données permettant d'étayer la durée optimale de ce traitement.<sup>11</sup>

### **Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**Compte tenu de la supériorité du protocole associant DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) en termes de survie sans progression par rapport au protocole VTd, le protocole D-VTd est un traitement de première intention en induction (4 cycles sur 16 semaines) et consolidation (2 cycles sur 8 semaines) chez les patients ayant un myélome multiple non préalablement traités et éligibles à une autogreffe de cellules souches.**

**En l'absence de données comparatives entre les deux protocoles d'induction et de consolidation, la place du protocole D-VTd par rapport au protocole VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone), n'est pas connue.**

**De plus, la Commission rappelle qu'à ce jour, DARZALEX (daratumumab) n'a pas d'AMM en association au protocole VRd et qu'une étude est en cours pour étudier la pertinence de cette stratégie (cf. étude Perseus).**

**Bien que l'AMM de DARZALEX (daratumumab) en 1<sup>ère</sup> ligne du myélome multiple chez les patients éligibles à une autogreffe ne concerne à ce jour que les phases d'induction et de consolidation, la Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes) parfois sévères est observé dans le bras de l'étude incluant du DARZALEX (daratumumab), également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.**

**Dans la mesure où daratumumab dispose de plusieurs AMM en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.**



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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ DARZALEX (daratumumab) est un traitement spécifique du myélome multiple, à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. chapitre 05. Comparateurs cliniquement pertinents)
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention chez les patients adultes éligibles à une autogreffe de cellules souches, dans le cadre de son administration en traitement d'induction et de consolidation, en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (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<sup>ère</sup> ligne chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en termes de survie sans progression, sans impact démontré sur la mortalité ou la qualité de vie à ce stade,
- du schéma posologique de DARZALEX (daratumumab) nécessitant une perfusion IV hebdomadaire pendant 8 semaines puis toutes les 2 semaines jusqu'à la fin de la consolidation, et de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins,

DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DARZALEX (daratumumab) est important dans l'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 ».**

**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 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 » et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VTd) par rapport au protocole VTd administré seul, à l'issue de 4 cycles d'induction suivis de 2 cycles de consolidation, en termes de survie sans progression (HR=0,47, IC<sub>95%</sub> [0,33 – 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour),
- des résultats obtenus sur la maladie résiduelle minimale indétectable, (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec D-VTd par rapport à VTd (64 % versus 44 %)

même s'il n'est pas démontré à ce jour que la MRD est un critère de substitution de la survie globale,  
mais au regard :

- de l'absence de gain démontré en survie globale à la date de l'analyse,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- et de la fréquence plus élevée d'évènements indésirables de grades 3-4 dans le groupe traité par le protocole D-VTd, notamment les neutropénies sévères (28 % versus 15 %), lymphopénies sévères (17 % versus 10 %) et pneumonies graves (3,5 % versus 1,7 %),

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

### 010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) est constituée des patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une chimiothérapie à haute dose associée à une autogreffe de cellules souches.

D'après les données du réseau Francim, le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.<sup>2</sup>

Le pourcentage de patients asymptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %.<sup>18,19</sup> Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne serait donc compris entre 4 353 et 4 626. Le pourcentage de patients éligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement serait compris entre 30 et 40 %, **Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.** soit 1 305 à 1 850 patients.

**Par conséquent, la population cible de DARZALEX (daratumumab) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du myélome multiple chez les patients éligibles à une autogreffe, en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone est au maximum de 1 850 nouveaux patients par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission souhaite réévaluer DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au thalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellule souches, lorsque les données de survie globale de l'étude seront disponibles.**

<sup>18</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5.

<sup>19</sup> He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1

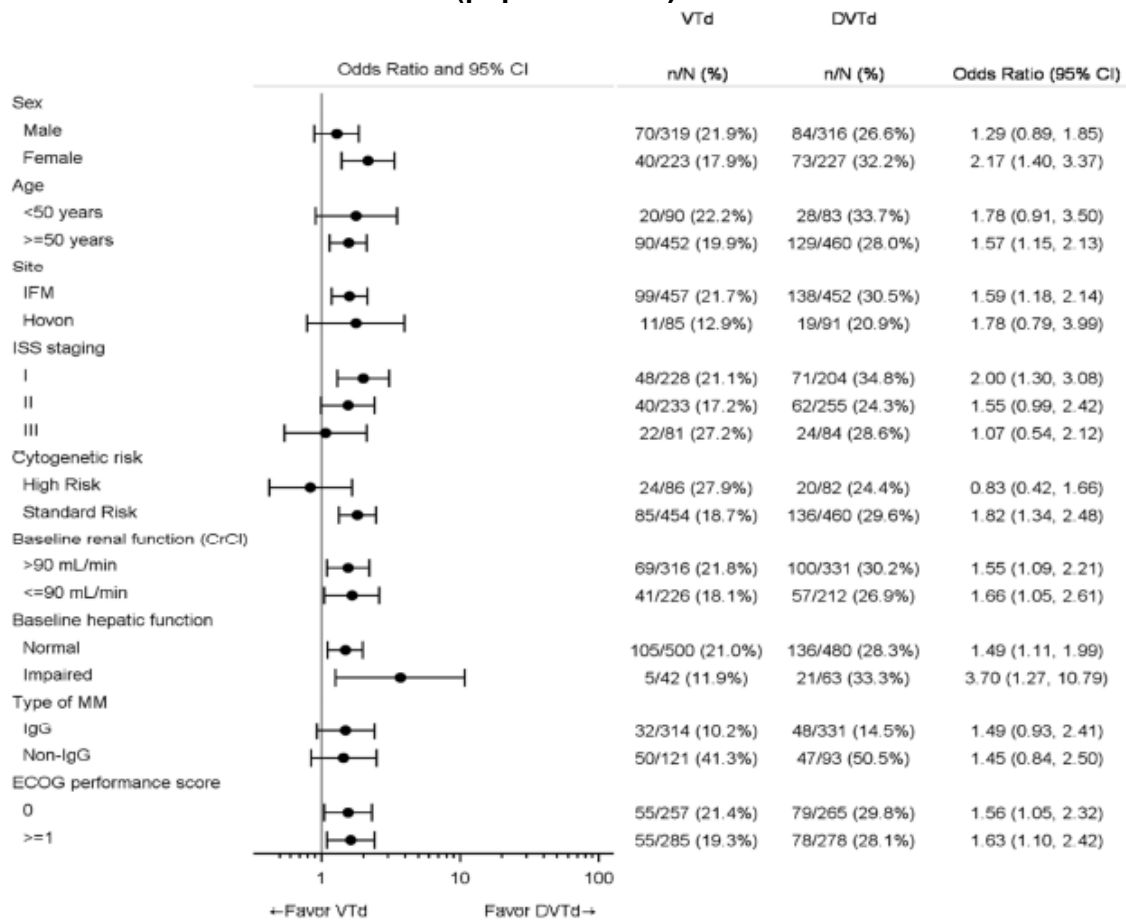


Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 22 avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion</u> Flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 218 0 3) Flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 550 218 1 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20/05/2016 dans le myélome multiple en monothérapie en 3<sup>ème</sup> ligne</li> </ul> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28/04/2017 : en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.</li> <li>- 31/08/2018 : en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.</li> <li>- 19/11/2019 : en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.</li> <li>- <b>20/01/2020 : en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches (objet du présent avis).</b></li> </ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date d'octroi : 17/07/2013) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC24

**Annexe 1 : Définition des types de réponses selon l'International Myeloma Working Group (2011)**

Critères de réponse standard selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse complète comme décrite ci-dessous</li> <li>- associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal</li> <li>- et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie</li> </ul>
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunofixation du sérum et des urines négative</li> <li>- et disparition de tout plasmocytome des tissus mous</li> <li>- et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme</li> </ul>
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse</li> <li>- ou réduction de <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines <math>&lt; 100</math> mg par 24 h</li> </ul>
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction <math>\geq 50</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique</li> <li>- et réduction <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou <math>&lt; 200</math> mg par 24 h</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50</math> % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale.</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était <math>\geq 30</math> %.</li> <li>- En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</li> </ul>
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"> <li>- immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/100 mL)</li> <li>- immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg par 24 h)</li> <li>- pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100</math> mg/L)</li> <li>- pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> <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 <math>&gt; 11,5</math> mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause.</p>

**Annexe 2 : Analyse en sous-groupes des taux de réponse complète stringente post consolidation de l'étude CASSIOPEIA (population ITT)**



**Figure 5 : Forest plot de l'analyse en sous-groupes des taux de RCs post consolidation – Population ITT – Etude CASSIOPEIA**

**Annexe 3 : Résultats des critères de jugement secondaires ou exploratoires de l'étude CASSIOPEIA (population ITT)**

- Taux de réponse globale (réponse complète stringente, réponse complète, très bonne réponse partielle et réponse partielle) post consolidation (TRGc),
- Taux de réponse globale post induction (TRGi),
- Délai de réponse (délai entre la randomisation et la 1<sup>ère</sup> réponse),
- Temps jusqu'à progression (défini comme le délai entre la randomisation et la progression ou le décès en raison de la progression de la maladie),
- Survie sans progression 2 (SSP2, définie comme le délai entre la randomisation et la progression ou le décès quelle qu'en soit la cause pendant le traitement suivant).

	VTd (N=542)	D-VTd (N=543)	OR/HR [IC95%]
TRGc, % [IC95%]	89,9 % [87,0 % - 92,3 %]	92,6 % [90,1 % - 94,7 %]	OR = 1,41 [0,92 – 2,16]
TRGi, % [IC95%]	89,9 % [87,0 % - 92,3 %]	92,6 % [90,1 % - 94,7 %]	OR = 1,41 [0,92 – 2,17]
Délai de réponse (mois)	1,05 [0,8 - 10,1]	1,02 [0,7 – 10,0]	-
Temps jusqu'à progression	NA	NA	HR = 0,52 [0,36 – 0,76]
SSP2	NA	NA	HR = 0,46 [0,26 – 0,82]