

Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

INDICATIONS AMM Sources : EMA/RCP Darzalex® Rév. 19 du 11/07/2022

• **Myélome multiple** chez les patients adultes ayant reçu **au moins un traitement antérieur en association** au lénalidomide et à la dexaméthasone OU au bortézomib et à la dexaméthasone

AMM européenne Avis HAS/CT

- 28/04/2017 (IV), 03/06/2020 (SC)
- 22/11/2017 (IV), <u>réévaluation le 21/02/2018</u> (IV), <u>22/07/2020</u> (SC), réévaluation le <u>07/12/2022</u> (IV, SC)

Agrément aux collectivités Inscription liste en sus

- <u>18/06/2019</u> (IV), <u>02/03/2021</u> (SC)
- 18/06/2019 (IV), 02/03/2021 (SC)

SMR important, ASMR III par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules compte-tenu :

- de la supériorité de la trithérapie associant daratumumab au lénalidomide et à la dexaméthasone (DRd),
 ou au bortézomib et à la dexaméthasone (DVd), démontrée par rapport aux associations lénalidomide et dexaméthasone (Rd), ou bortézomib et dexaméthasone (Vd) en termes de survie sans progression dans les études CASTOR et POLLUX,
- de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association Rd ou Vd en termes de survie globale avec un gain absolu de 11,1 mois dans l'étude CASTOR et de 15,8 mois dans l'étude POLLUX, Et malgré :
- le profil de tolérance à long terme confirmant la fréquence plus élevée d'événements indésirables de grades 3-4, dans les groupes avec ajout du daratumumab, et marqué par des EI de type hématologique et infectieux,
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Le choix entre les différentes options thérapeutiques disponibles dans le traitement du myélome multiple à partir de la 2ème ligne doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en 1ère ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

La Commission souligne que daratumumab, maintenant recommandé dès la 1ère ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, a de moins en moins de place en situation de rechute après une 1ère ligne de traitement et réduit considérablement son intérêt dans les traitements ultérieurs. Cependant il subsiste encore à ce jour, des patients n'ayant pas reçu daratumumab et susceptibles d'en recevoir dans une ligne ultérieure.

La Commission souhaite également souligner l'absence de comparaison directe à Kyprolis® (carfilzomib) en association à Rd, ce qui ne permet pas de situer le daratumumab par rapport à cette stratégie alternative dans un contexte où ce protocole a également démontré une amélioration de la survie globale.

Pertinence scientifique:

► IV/En association au bortézomib + dexaméthasone :

Etude MMY3004 (CASTOR (Palumbo et al. 2016)), phase III, multicentrique, randomisée en ouvert, évaluant l'efficacité de l'association daratumumab/bortézomib/dexaméthasone (DVd, n=251) à celle de l'association bortézomib/dexaméthasone (Vd, n=247). La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 7,2 mois dans le groupe comparateur (IC $_{95\%}$: [6,2;7,9]) et non atteinte dans le groupe daratumumab (IC $_{95\%}$: [12,3; non estimable]), HR = 0,39; IC $_{95\%}$: [0,28 - 0,53]. Pas de différence significative observée entre les deux groupes sur la survie globale: la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR=0,77; (IC $_{95\%}$: [0,47;1,26]).

► IV/En association au lénalidomide + dexaméthasone :

Etude MMY3003 (POLLUX (M. A. Dimopoulos et al. 2016)), phase III, multicentrique, randomisée en ouvert, ayant évalué l'association daratumumab/lénalidomide/dexaméthasone (DRd, n=286) à celle de l'association lénalidomide/dexaméthasone (Rd, n=283). La médiane de survie sans progression a été de



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial
DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

18,4 mois dans le groupe Rd et non atteinte dans le groupe DRd (HR = 0.37; IC_{95%} [0.27 - 0.52]. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR=0.64; (IC_{95%} [0.40; 1,01]).

- ▶ SC/<u>Etude COLUMBA (MMY3012)</u>: phase III, de non infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, comparant daratumumab SC versus IV en termes de taux de réponse globale (TRG) et de concentration résiduelle maximale (concentration sérique en daratumumab avant l'administration, au jour 1 du cycle 3). Après un suivi médian de 7,5 mois, la non-infériorité de daratumumab SC versus IV a été démontrée, chez les patients atteints de myelome multiple en rechute ou réfractaire (en monothérapie), en termes de pharmacocinétique (concentration résiduelle maximale) et de taux de réponse globale (41 % dans le groupe SC versus 37 % dans le groupe IV, avec un RR = 1,11, IC95% [0,89; 1,37]).
- Myélome multiple en rechute et réfractaire chez l'adulte, en monothérapie, après traitement par un inhibiteur de protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement

AMM européenne

- 20/05/2016 (IV), 03/06/2020 (SC) ■ 22/11/2017(IV), 22/07/2020 (SC)
- Avis HAS/CT Agrément aux collectivités
- <u>18/06/2019</u> (IV) (abroge JO du <u>06/03/2019</u>), <u>03/08/2021</u> (SC)
- Inscription liste en sus N

■ Non

Forme IV: SMR important, ASMR V 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^{ème} ligne.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Faute de comparaison au pomalidomide en 3ème ligne, la place de Darzalex® en monothérapie reste à définir. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce en seconde ligne de daratumumab dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

Forme SC: SMR important, ASMR V (pas d'amélioration) par rapport à la forme IV.

Pertinence scientifique:

- ▶ IV/Etude MMY2002 (SIRIUS (Usmani et al. 2016)): phase II, randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques de daratumumab (8 mg/kg (n=18) et 16 mg/kg (n=106)) chez des sujets atteints de MM ayant reçu au moins trois lignes de traitement comprenant un inhibiteur du protéasome (IP) et un agent immunomodulateur (IMID) ou dont la maladie était réfractaire à la fois à un IP et à un IMID (double réfractaire). A l'issue d'un suivi médian de 9,3 mois, le taux de réponse global (critère principal) dans le sous-groupe à la posologie de l'AMM (16mg/kg) a été de 29 % IC_{95%} [20,8; 39,8].
- ▶ IV/Etude GEN501 (Lokhorst et al. 2015): phase I/II de recherche de dose, multicentrique, non comparative, évaluant la tolérance du daratumumab en monothérapie chez des patients atteints de MM en rechute ou réfractaire à au moins deux traitements cytoréducteurs et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible. Au total, 32 patients ont été traités par l'une des dix doses de daratumumab étudiées au cours de la partie 1 (dont 3 patients à la dose de 16 mg/kg) et 72 patients ont été traités par daratumumab au cours de la partie 2 (dont 30 patients à la dose de 8 mg/kg et 42 patients à la dose de 16 mg/kg). Parmi les 42 patients traités à la dose de 16 mg/kg au cours de la partie 2, 67 % ont arrêtés le traitement (55 % pour cause de progression de la maladie, 10 % sur décision du praticien et 2 % pour cause d'événement indésirable (EI)).

Le % de patients avec un EI lié au traitement a été de 79 %. Les EI les plus fréquents ont été : une fatigue (41 %), une rhinite allergique (24 %), une nasopharyngite (24 %), des douleurs dorsales (24 %), une



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

toux (21 %), des nausées (21 %), une infection respiratoire des voies supérieures (17 %), de la fièvre ou épisodes fébrile (17 %), des diarrhées (14 %).

Les EI de grades ≥3 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique : anémie (2 %), thrombopénie (2 %), neutropénie (5 %) et leucopénie (5 %). Des EI de grades ≥3 de type pneumonie ont également été répertoriés chez 5 % des patients. Le % de patients ayant présenté un EI grave a été de 33 %. Les EI graves les plus fréquents ont été une pneumonie (7 %) et une fièvre ou épisodes fébriles (5 %). Les arrêts de traitement pour EI ont été de 1 % (un cas de pneumonie).

- ▶ SC/<u>Etude COLUMBA (MMY3012)</u>: phase III, de non infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, comparant daratumumab SC versus IV en termes de taux de réponse globale (TRG) et de concentration résiduelle maximale (concentration sérique en daratumumab avant l'administration, au jour 1 du cycle 3). Après un suivi médian de 7,5 mois, la non-infériorité de daratumumab SC versus IV a été démontrée, chez les patients atteints de myelome multiple en rechute ou réfractaire (en monothérapie), en termes de pharmacocinétique (concentration résiduelle maximale) et de taux de réponse globale (41 % dans le groupe SC versus 37 % dans le groupe IV, avec un RR = 1,11, IC95% [0,89; 1,37]).
- Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte non éligible à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortezomib, le melphalan et la prednisone (VMP)

AMM européenne

■ 31/08/2018 (IV); 03/06/2020 (SC)

Avis HAS/CT

■ <u>17/04/2019</u> (IV); <u>22/04/2020</u> (IV); <u>22/07/2020</u> (SC)

Agrément aux collectivités Inscription liste en sus ■ <u>02/03/2021</u> (IV/SC)

■ IV : <u>14/04/2021</u> (rectifie JO du <u>02/03/2021</u>), SC : <u>02/03/2021</u>

IV: SMR important, ASMR III par rapport au protocole VMP compte tenu:

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de daratumumab au bortézomib, au melphalan et à la prednisone (protocole D-VMP) par rapport au protocole VMP, en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 40%, HR = 0.60 [IC_{95%} : 0.46-0.80]) après un suivi médian de 40 mois,
- de la confirmation d'un gain en survie sans progression (gain médian de 17 mois),

Et malgré :

- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- et la fréquence plus élevée d'EI graves avec le protocole D-VMP par rapport au protocole VMP (48 % versus 33 %), notamment davantage de pneumonies graves (12 % versus 3 %).

La commission souhaite réévaluer Darzalex[®] lorsque les résultats de l'analyse finale de l'étude seront disponibles.

Place dans la stratégie thérapeutique :

- Le protocole D-VMP est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole VMP en 1ère ligne de traitement des patients ayant un MM non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
- Chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, deux protocoles différents à base de daratumumab disposent désormais d'une AMM: D-VMP et D-Rd (association avec le lénalidomide et la dexaméthasone). A ce jour, seul le protocole D-VMP a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport au protocole VMP. Aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles.

SC: SMR important, ASMR V (pas d'amélioration) par rapport à la forme IV.

Pertinence scientifique:

omedet ILE DE FRANCE * JUSTE PRESCRIPTION Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

- ► IV/Etude MMY3007 (Alcyone (María-Victoria Mateos et al. 2018) (Mateos et al. 2020)) de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, visant à démontrer la supériorité du daratumumab + VMP (n=350) par rapport au protocole VMP administré seul (n=356) en termes de survie sans progression. Après un suivi médian de 40 mois, la médiane de SSP a été de 36 mois dans le groupe D-VMP versus 19 mois dans le groupe VMP, (HR = 0,42 [IC_{95%}: 0,34 − 0,51]). Le nombre de patients décédés dans le groupe D-VMP a été de 24 % versus 36 % dans le groupe VMP (HR = 0,60 [IC95%: 0,46 − 0,80]). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes.
- ▶ SC/<u>Etude PLEIADES</u>: phase II, non comparative, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du daratumumab SC en association avec différents protocoles thérapeutiques (D-VMP, D-VRd, D-Rd) du myélome multiple, chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires. Dans le groupes traité par le protocole D-VMP, le taux de réponse globale était de 88% (critère de jugement principal).
- Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte non éligible à une autogreffe de cellules souches, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone (Rd)

AMM européenne

■ 19/11/2019 (IV), 03/06/2020 (SC)

Avis HAS/CT

■ <u>22/04/2020</u> (IV), <u>22/07/2020</u> (SC), <u>09/03/2022</u> (IV)

Agrément aux collectivités Inscription liste en sus

■ 02/03/2021 (IV), 02/03/2021 (SC)

■ 02/03/2021 (IV/SC)

IV / réévaluation 03/2022: SMR important (inchangé), ASMR modifiée IV \rightarrow III par rapport au protocole Rd compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de daratumumab au protocole DRd par rapport au protocole Rd, administrés jusqu'à progression, en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé; HR = 0,68; IC_{95%} [0,53; 0,86], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 56 mois,
- des données ayant démontré la supériorité de cet ajout en termes de survie sans progression (critère de jugement principal ; HR = 0.56 IC95% [0.43 0.73], gain médian non quantifiable à ce jour) après un suivi médian de 28 mois.

et malgré:

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

Place dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole D-Rd jusqu'à progression de la maladie démontrée par rapport au protocole Rd en termes de survie globale, le protocole D-Rd est l'option de traitement à privilégier par rapport au protocole Rd. En l'absence de données comparatives directes, la place du protocole D-Rd vis-à-vis du protocole D-VMP disponible dans la même indication, n'est pas connue. Le choix doit donc se faire en prenant en compte les caractéristiques du patient et de la maladie, le profil de tolérance des protocoles et les préférences du patient. La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de Darzalex® au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères a été observé dans le bras de l'étude incluant du Darzalex®, et est également rapporté dans la littérature. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de Darzalex® au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux. Dans la mesure où Darzalex® dispose de plusieurs AMM en 1ère et 2ème ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

SC: SMR important, ASMR V (pas d'amélioration) par rapport à la forme IV.

Pertinence scientifique:

▶ IV/Etude MMY3008 (MAIA (Facon et al. 2019)) multicentrique, randomisée, comparative, en ouvert visant à démontrer la supériorité de daratumumab/Rd (n=368) versus Rd (n=369).

La médiane de survie sans progression (SSP, critère principal) dans le groupe Rd a été de 31,9 mois $[IC_{95\%}: 28,9-NA]$ et n'a pas été atteinte dans le groupe DRd (HR = 0,56 $[IC_{95\%}: 0,43-0,73]$). La SSP à 2 ans a été estimée à 62 % dans le groupe Rd versus 76 % dans le groupe DRd.

Les résultats de l'analyse principale ont été confirmés lors d'une analyse exploratoire réalisée à la demande de l'EMA avec un suivi additionnel de 9 mois, soit après un suivi médian de 36,4 mois. La médiane de SSP dans le groupe Rd était alors de 33,8 mois et la médiane dans le groupe DRd n'était toujours pas atteinte ; HR = 0.56 [IC95% : 0.44 - 0.71].

Une $1^{\text{ère}}$ analyse de la survie globale prévue au protocole a été réalisée lors de l'analyse principale de la SSP, après un suivi médian de 28 mois. Les données de survie globale n'étaient pas matures (médiane non atteinte dans les deux groupes). Au total, 138 patients étaient décédés : 62 (16,8 %) dans le groupe DRd et 76 (20,6 %) dans le groupe Rd, avec un HR de 0,78 ($IC_{95\%}$: 0,56 – 1,10).

- ▶ SC/<u>Etude PLEIADES</u>: phase II, non comparative, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du daratumumab SC en association avec différents protocoles thérapeutiques (D-VMP, D-VRd, D-Rd) du myélome multiple, chez des patients nouvellement diagnostiqués ou en rechute ou réfractaires. Dans le groupe traité par le protocole D-Rd, le taux de réponse globale était de 91 % (critère de jugement pricipal).
- Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, chez l'adulte éligible à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone (VTd)

AMM européenne

■ 20/01/2020 (IV), 03/06/2020 (SC)

Avis HAS/CT

■ 22/04/2020(IV), 22/07/2020 (SC)

Agrément aux collectivités Inscription liste en sus **1**4/04/2021

■ <u>JO 14/04/2021</u> (pour mémoire : remplaçant JO 02/03/2021 (IV : texte 12 / SC : texte 13) annulé par JO 14/04/2021)

IV: SMR important, ASMR IV par rapport au protocole VTd compte tenu:

- de la démonstration de la **supériorité de l'ajout de 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_{95%} [0,33 0,67], gain médian non quantifiable à ce jour),
- des résultats obtenus sur la **maladie résiduelle minimale indétectable** (MRD, 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'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 %).

SC: SMR important, ASMR V (pas d'amélioration) par rapport à la forme IV.

Pertinence scientifique:

omedet ILE DE FRANCE • JUSTE PRESCRIPTION Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

- ▶ IV/Etude MMY3006 (CASSIOPEIA (Moreau et al. 2019)), randomisée, en ouvert comportant 2 phases :
- Phase 1 : induction/ autogreffe/ consolidation → objectif : démontrer la supériorité du protocole D-VTd (n=543) par rapport au VTd (n=542) en termes de réponse complète stringente (RCs) post-consolidation → Résultat : augmentation statistiquement significative du taux de RCs post consolidation dans le groupe D-VTd (28,9 %, [IC_{95%} : 25,1 32,9]) par rapport au groupe VTd (20,3 % [IC_{95%} : 17,0 23,9]) ; OR = 1,60 [IC_{95%} : 1,21 2,12]. 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 (International Staging System) de III (OR = 1,07).
- <u>Phase 2</u>: traitement d'entretien uniquement pour les patients présentant au moins une réponse partielle post consolidation → objectif : 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.
- → L'AMM de Darzalex[®] 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.
- Myélome multiple (MM) en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez l'adulte ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui était réfractaire au lénalidomide OU ayant reçu au moins 2 traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome (IP) et ayant progressé pendant ou après le dernier traitement

 AMM européenne
 = 23/06/2021 (SC)

 Avis HAS/CT
 = 20/10/2021

 Agrément aux collectivités
 $= 10 \frac{12/01/2023}{10 \frac{12/01/2023}{2000}}$

 Inscription liste en sus
 $= 10 \frac{12/01/2023}{10 \frac{12/01/2023}{2000}}$

SMR important, ASMR IV par rapport à l'association pomalidomide + dexaméthasone (protocole Pd) Compte tenu :

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

et malgré:

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

<u>Place dans la stratégie thérapeutique</u>: Compte tenu de la démonstration de la supériorité du protocole DPd, par rapport à l'association Pd, comparateur cliniquement pertinent uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, en termes de SSP et dans l'attente des résultats finaux en termes de SG, l'association

omedet ILE DE FRANCE * JUSTE PRESCRIPTION Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial
DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un MM en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3ème ligne et plus. En 2ème ligne de traitement, chez les patients qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un IP et qui sont réfractaires au lénalidomide, le protocole DPd est une option de traitement. Sa place par rapport aux autres protocoles disponibles à ce niveau de la stratégie thérapeutique, notamment le protocole associant Sarclisa (isatuximab) à Pd, ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives robuste.

Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude APOLLO de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure, la Commission ne recommande pas l'utilisation du daratumumab chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la réutilisation du daratumumab chez les patients prétraités. Dans la mesure où le daratumumab dispose de plusieurs AMM en 1ère et 2ème ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.

Pertinence scientifique:

▶ SC/<u>EtudeMMY3013</u> (M. A. Dimopoulos et al. 2021), phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert évaluant l'association daratumumab SC, pomalidomide et dexaméthasone à faible dose (D-Pd, n=151) vs pomalidomide et dexaméthasone à faible dose (Pd, n=153) seuls.

Les patients présentant des signes documentés de progression de la maladie au cours ou après le dernier traitement ont été inclus dans l'étude. Les patients présentant une éruption cutanée ≥ Grade 3 pendant le traitement antérieur étaient exclus, conformément au RCP du pomalidomide. Les patients avaient reçus une médiane de deux lignes de traitement antérieures.

Après un suivi médian de 16,9 mois, une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) dans le bras D-Pd comparé au bras Pd est démontrée : 12,4 mois vs 6,9 mois (HR [IC_{95%}]: 0,63 [0,47, 0,85]; p = 0,0018) soit une **réduction de 37% du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients traités par D-Pd comparativement à Pd**.

• Amylose systémique à chaines légères (AL) nouvellement diagnostiquée, chez l'adulte en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone.

AMM européenne Avis HAS/CT Agrément aux collectivités Inscription liste en sus

- 23/06/2021 (SC)
- **■** 16/02/2022
- <u>JO du 21/06/22</u>; <u>JO du 28/06/22</u> modifié par <u>JO</u> <u>12/01/2023</u>.
- JO du 21/06/22 ; JO du 28/06/22 modifié par JO 12/01/2023.
- **SMR important, ASMR IV** par rapport à l'association cyclophosphamide + bortézomib + dexaméthasone compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de daratumumab au protocole VCd comprenant l'association bortézomib+ cyclophosphamide + dexaméthasone (correspondant au protocole DVCd) en termes de réponse hématologique complète (critère de jugement principal pertinent), par au protocole VCd avec respectivement 53 % versus 18 % soit un OR=5,13, IC_{95%} [3,22; 8,18], p<0,0001) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte ayant inclus des patients nouvellement diagnostiqués avec au moins une atteinte d'organe,
- mais au regard:
- de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative du protocole DVCd par rapport au protocole VCd sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS) (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- de l'absence de données robustes sur la survie globale (2nd critère de jugement secondaire hiérarchisé), l'analyse hiérarchisée ayant été interrompue en amont de ce critère,



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial
DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie (critère exploratoire).

<u>Place dans la stratégie thérapeutique</u>: compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de daratumumab au protocole VCd sur la réponse hématologique complète, et malgré l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS), et l'absence de résultats robustes sur la survie globale, le protocole **DVCd est actuellement le traitement à privilégier** dans cette indication.

La Commission recommande de **débuter le traitement par daratumumab en association avec le protocole VCd le plus rapidement possible** suite au diagnostic, étant donné le caractère irréversible de la dégradation des organes une fois les dépôts amyloïdes installés.

Pertinence scientifique:

- ▶ Recommandations SFC de prise en charge des amyloses (07/2022).
- ► SC/<u>EtudeAMY3001</u>, phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert évaluant l'association daratumumab SC, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (D-VCd, n=195) vs bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone (VCd, n=193) seuls. Patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée.

La majorité (79%) des patients étaient atteints d'amylose à chaînes légères lambda;

23% étaient atteints d'amylose AL de stade cardiaque clinique I, 40% de stade II, 35% de stade IIIA, et 2% de stade IIIB.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse complète hématologique (RC-Hém). Après un suivi médian de 11,4 mois, une amélioration de la RC-Hém dans le bras D-VCd comparée au bras VCd a été démontrée (53,3% vs 18,1%; p<0,0001).

Données de la survie globale (SG) non matures. Un total de 56 décès a été observé [n = 27 (13,8%)] dans le groupe D-VCd contre n = 29 (15%) dans le groupe VCd].

INDICATIONS AMM « miroir »

AMM attribuée à une spécialité en association avec le daratumumab. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP du daratumumab à ce jour.

Concernant la prise en charge du daratumumab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Mars 2020) et document explicatif OMEDIT IDF

• **Myélome multiple** en association avec le **daratumumab** et la **dexaméthasone** chez les patients adultes qui ont reçu au moins un **traitement antérieur** (AMM « miroir » <u>Kyprolis[®]</u>)

AMM européenneKyprolis® : 17/12/2020Avis HAS/CTAvis Kyprolis® : 05/05/2021Agrément aux collectivitésKyprolis® : 17/03/2022Inscription liste en susKyprolis® : 17/03/2022

Avis Kyprolis®: SMR important, ASMR V octroyée par défaut dans la stratégie considérant :

- la démonstration de supériorité du protocole associant carfilzomib à daratumumab et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant carfilzomib à la dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression dans l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent,
- mais l'**impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de carfilzomib**, en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR :
 - * qui comportait carfilzomib dans les deux groupes de traitement,
 - * et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial
DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

Place dans la stratégie thérapeutique :

La Commission souligne les **incertitudes sur la place du protocole KdD par rapport aux protocoles actuellement utilisés,** considérant :

- Les données de comparaison indirecte qui ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve quant à l'efficacité du protocole KdD par rapport aux protocoles DVd et PomVd, trithérapies pouvant être utilisées en 2ème ligne et plus, comportant un inhibiteur de protéasome et pas de lénalidomide.
- L'absence de donnée comparative par rapport aux trithérapies comportant du lénalidomide comme les protocoles KRd (carfilzomib, lénalidomide et dexaméthasone) ou DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) ou IRd (ixazomib, lénalidomide et dexaméthasone) alors que la population de l'étude comporte 58% de patients n'ayant pas reçu de lénalidomide.
- L'hétérogénéité de la population incluse dans l'étude CANDOR et notamment au regard du nombre de lignes de traitement antérieures reçues par les patients.
- Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en 1ère ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

La Commission souligne également que les anticorps anti-CD38, tels que daratumumab, maintenant recommandés dès la 1^{ère} ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, ont de moins en moins de place en situation de rechute après une 1^{ère} ligne de traitement. Cependant il subsiste encore une partie de patients n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38 et susceptibles d'en recevoir dans une ligne ultérieure.

Pertinence scientifique:

▶ IV/Etude 20160275 (CANDOR (M. Dimopoulos et al. 2020)), étude supérieure de phase 3 multicentrique randomisée en ouvert, associant Kyprolis, daratumumab et dexamethasone (KdD)versus Kyprolis et dexamethasone. 466 patients présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçus un à 3 traitements antérieurs ont été randomisés en 2:1. L'amélioration de la SSP a été démontré dans le groupe KdD: HR = $0.630 \text{ IC}_{95} [0.464; 0.854]$. Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés ≥ 75 ans. Le risque d'événements indésirables fatals en cours de traitement était plus élevé chez les patients ≥ 65 ans.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN DE LA LITTERATURE A ETE REALISE A UN TEMPS T

■ Oui

• Cryoglobulinémies type I de clone plasmocytaire chez les patients symptomatiques ou avec atteinte rénale progressive

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL

Pertinence scientifique:

- ► PNDS « Cryoglobulinémies » (06/2021).
- «L'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD38 (daratumumab, isatuximab) est **en cours d'évaluation**. »



Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial DARZALEX®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2023

Version: 12

Création : 05/2020 Révision : Janvier 2023

Références bibliographiques :

- Dimopoulos, Meletios A., Albert Oriol, Hareth Nahi, Jesus San-Miguel, Nizar J. Bahlis, Saad Z. Usmani, Neil Rabin, et al. 2016. « Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 375 (14): 1319-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751.
- Dimopoulos, Meletios A., Evangelos Terpos, Mario Boccadoro, Sosana Delimpasi, Meral Beksac, Eirini Katodritou, Philippe Moreau, et al. 2021. « Daratumumab plus Pomalidomide and Dexamethasone versus Pomalidomide and Dexamethasone Alone in Previously Treated Multiple Myeloma (APOLLO): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial ». *The Lancet. Oncology* 22 (6): 801-12. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5.
- Dimopoulos, Meletios, Hang Quach, Maria-Victoria Mateos, Ola Landgren, Xavier Leleu, David Siegel, Katja Weisel, et al. 2020. « Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab versus Carfilzomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CANDOR): Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study ». *Lancet (London, England)* 396 (10245): 186-97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
- Facon, Thierry, Shaji Kumar, Torben Plesner, Robert Z. Orlowski, Philippe Moreau, Nizar Bahlis, Supratik Basu, et al. 2019. « Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 380 (22): 2104-15. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249.
- Lokhorst, Henk M., Torben Plesner, Jacob P. Laubach, Hareth Nahi, Peter Gimsing, Markus Hansson, Monique C. Minnema, et al. 2015. « Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 373 (13): 1207-19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506348.
- Mateos, Maria-Victoria, Michele Cavo, Joan Blade, Meletios A. Dimopoulos, Kenshi Suzuki, Andrzej Jakubowiak, Stefan Knop, et al. 2020. « Overall Survival with Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (ALCYONE): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 395 (10218): 132-41. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
- Mateos, María-Victoria, Meletios A. Dimopoulos, Michele Cavo, Kenshi Suzuki, Andrzej Jakubowiak, Stefan Knop, Chantal Doyen, et al. 2018. « Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 378 (6): 518-28. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678.
- Moreau, Philippe, Michel Attal, Cyrille Hulin, Bertrand Arnulf, Karim Belhadj, Lotfi Benboubker, Marie C. Béné, et al. 2019. « 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 ». *Lancet (London, England)* 394 (10192): 29-38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- Palumbo, Antonio, Asher Chanan-Khan, Katja Weisel, Ajay K. Nooka, Tamas Masszi, Meral Beksac, Ivan Spicka, et al. 2016. « Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma ». *The New England Journal of Medicine* 375 (8): 754-66. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038.
- Usmani, Saad Z., Brendan M. Weiss, Torben Plesner, Nizar J. Bahlis, Andrew Belch, Sagar Lonial, Henk M. Lokhorst, et al. 2016. « Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma ». *Blood* 128 (1): 37-44. https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-705210.