

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

daratumumab

DARZALEX 1 800 mg,

solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 8 octobre 2025

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en association avec le bortézomib, 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. »

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VRd) est une option de traitement en première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches. Cette association est à réserver aux patients en bon état général, sans comorbidités significatives et âgés de moins de 80 ans conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot. Compte-tenu de l'absence de données comparatives versus les protocoles D-VMP et Isa-VRd, des limites méthodologiques de la comparaison indirecte au protocole D-Rd et d'un développement concomitant avec les protocoles D-Rd et Isa-VRd, la place du protocole D-VRd par rapport à ces derniers ne peut être précisée. A noter toutefois que les protocoles D-Rd et D-VMP ont démontré un gain en survie globale, respectivement par rapport aux protocoles Rd (étude MAIA) et VMP (études ALCYONE).
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE uniquement dans l'indication « en association avec le bortézomib, 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. »
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VRd en termes de taux de maladie résiduelle négative (OR = 2,07 ; IC95% = [1,38 ; 3,10]) et de survie sans progression (HR = 0,61 ; IC95% = [0,42 ; 0,90]) ; à noter toutefois que le comparateur (protocole VRd) était admis au moment de la réalisation de l'étude CEPHEUS, mais n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation et depuis l'obtention d'une AMM par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des protocoles D-VMP (31/08/2018) et D-Rd (19/11/2019) ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats de l'étude CEPHEUS à l'indication concernée par la demande (chez les patients inéligibles à l'autogreffe de cellules souches) : cette étude ayant inclus des patients éligibles à une autogreffe de cellules souches mais qui ont choisi de la différer (26,8 % des patients inclus dans l'étude CEPHEUS) ;
- des incertitudes sur la capacité de substitution (*surrogacy*) à la survie globale du critère de jugement principal de l'étude CEPHEUS (taux de maladie résiduelle négative) ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale ;
- de l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- du profil de tolérance du bras expérimental marqué par un surcroît de toxicité de type hématologique (D-VRd : 82,7 % ; VRd : 64,6 %) et infectieux (D-VRd : 91,9 % ; VRd : 85,6 %), ainsi qu'une augmentation des décès liés à un événement indésirable (D-VRd : 16,8 % ; VRd : 10,8 %) ;
- et de l'impossibilité de positionner le protocole D-VRd par rapport aux protocoles D-Rd, D-VMP et Isa-VRd, en l'absence de données comparatives directes ou indirecte suffisamment robustes ;

la Commission considère que DARZALEX 1 800 mg (daratumumab), solution injectable, en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VRd), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle du traitement de première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches.

Population cible	La population cible est estimée au maximum à 3 200 nouveaux patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude CEPHEUS	10
3.2.2 Etude de comparaison indirecte	15
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Synthèse des données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26
6. Annexes	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. » – Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches. » La présente demande concerne un périmètre restreint de l'AMM, en effet elle concerne l'extension d'indication de celle-ci, à savoir les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches. La population éligible à une autogreffe de cellules souches a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission lui octroyant un SMR important et une ASMR IV (Avis du 14/05/2025¹) dans l'indication : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide 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 indication n'est pas concernée par le présent avis.
DCI (code ATC) Présentations concernées	daratumumab (L01FC01) DARZALEX 1 800 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 15 mL (CIP : 34009 302 122 0 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 03/06/2020 Date des rectificatifs et teneur : – 21/06/2021 : extension d'indication pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. – 21/06/2021 : extension d'indication en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement. – 20/09/2024 : extension d'indication chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches – 04/04/2025 : extension d'indication faisant l'objet du présent avis Des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place pour les risques importants identifiés (interférence avec le test indirect à l'antiglobuline et réactivation du virus de l'hépatite B) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de DARZALEX (daratumumab) en solution injectable, en date du 14 mai 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21105_DARZALEX_PIC_EI_AvisDef_CT21105.pdf

	• Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) • La première administration doit être réalisée en milieu hospitalier – Statut particulier • Médicament orphelin (17/07/2013)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain anti-CD38.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : DARZALEX FASPRO (équivalent de la forme sous-cutanée en Europe) est en cours d'évaluation par la FDA dans l'indication suivante : « <i>DARZALEX FASPRO® (daratumumab and hyaluronidase-fihj) in combination with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (D-VRd) for the treatment of adult patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) for whom autologous stem cell transplant (ASCT) is deferred or who are ineligible for ASCT</i> ». – En Europe : DARZALEX est en cours d'évaluation pour une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.
Autres indications de l'AMM	DARZALEX 1 800 mg, solution injectable (daratumumab) est également indiqué dans d'autres indications, dans le myélome multiple et dans l'amylose à chaînes légères (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué DARZALEX (daratumumab) 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans les indications suivantes : – « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport au protocole VMp (Avis du 19/04/2019²) ; – « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport au protocole VTd (Avis du 22/04/2020³). La CT a déjà évalué DARZALEX (daratumumab) 1800 mg, solution injectable par voie sous-cutanée dans les indications suivantes :

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de DARZALEX (daratumumab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 17 avril 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17516_DARZALEX_1ereligne_PIC_EI_Avis2_CT17516.pdf

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de DARZALEX (daratumumab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 22 avril 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18461_DARZALEX_1eL_eligibles_PIC_INS_AvisDef_CT18461.pdf

	– « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport à DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (Avis du 22/07/2020⁴) ; – « DARZALEX est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide 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 lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport au protocole VRd/R (Avis du 14/05/2025¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 24 septembre 2025. • Date d'adoption : 8 octobre 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines.

Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, des complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité et des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁵.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) solution injectable, en date du 22 juillet 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18673_DARZALEX_PIC_INS_AvisDef_CT18673.pdf

⁵ INCa – Le myélome multiple : points clés. Disponible en ligne : <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/myelome-multiple/comprendre-la-maladie/l-essentiel>

2.2 Prise en charge actuelle

La classification actuelle du MM, élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG), distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est actuellement recommandé 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 première ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une auto-greffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

Chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à l'ACSP, il est recommandé d'utiliser un anticorps anti-CD38 associé à un immunomodulateur +/- inhibiteur du protéasome (EHA-ESMO 2021⁶ et EHA-EMN 2025⁷) :

- le protocole D-VRd : DARZALEX (daratumumab) + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone ;
- le protocole Isa-VRd : SARCLISA (isatuximab) + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone ;
- le protocole D-Rd : DARZALEX (daratumumab) + lénalidomide + dexaméthasone ;
- le protocole D-VMP : DARZALEX (daratumumab) + bortézomib + melphalan + prednisone.

Les protocoles VRd (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) et Rd (lénalidomide + dexaméthasone) sont également recommandés chez les patients inéligibles à un anti-CD38.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunomodulateurs				
REVLIMID (lénalidomide) Celgene et génériques	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.	25/01/2017 (inscription)	Important (utilisation en association à la dexaméthasone)	ASMR III par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.
Inhibiteurs du protéasome				
VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse	02/03/2016 (réévaluation)	Important	ASMR III chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma VMP).

Anticorps anti-CD38

⁶ Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma : EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol [En ligne]. Mars 2021 [cité le 20 août 2025];32(3):309-22. Disponible en ligne : <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>

⁷ Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 22, 680–700 (2025). Disponible en ligne : <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>

DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag	En association au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches	09/03/2022 (réévaluation)	Important	ASMR III par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
	En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.	22/04/2020 (réévaluation)	Important	ASMR III par rapport au protocole VMP dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
SARCLISA (isatuximab) Sanofi	En association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement de première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué (MMND) de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches.	23/07/2025 (inscription)	Faible	ASMR V dans la stratégie de prise en charge en première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches.

Les protocoles suivants sont donc considérés comme des CCP de DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VRd) pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches :

- Protocole D-VMP associant DARZALEX (daratumumab), VELCADE (bortézomib), melphalan et prednisone, pour une durée fixe ;
- Protocole D-Rd associant DARZALEX (daratumumab), REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone ;
- Protocole Isa-VRd associant SARCLISA (isatuximab), VELCADE (bortézomib), REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone.

Dans son avis du 22/04/2020³, la Commission a précisé qu'aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer les deux protocoles D-VMP et D-Rd à base de daratumumab et que « le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles ». La CT a considéré dans son avis du 23/07/2025⁸ que la place du protocole Isa-VRd par rapport aux protocoles D-VMP et D-Rd ne pouvait être précisée, compte-tenu de l'absence de données comparatives robustes par rapport à ces deux protocoles.

Le protocole VRd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (lénalidomide) et la dexaméthasone est indiqué dans la même situation clinique. Cependant, dans son avis du 01/04/2020⁹, la Commission a considéré que le SMR de REVLIMID (lénalidomide) dans le cadre de cette association était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. La Commission a considéré qu'il lui était impossible de quantifier l'apport de REVLIMID (lénalidomide) en termes d'efficacité dans la triple association VRd au vu du schéma de l'étude évaluant l'ajout de VELCADE (bortézomib) au protocole

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de SARCLISA (isatuximab) solution à diluer pour perfusion, en date du 23 juillet 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21232_SARCLISA_PIC_EI_AvisDef_CT21232.pdf

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de REVLIMID (lénalidomide) gélule, en date du 1er avril 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17997_REVLIMID_PIC_EI_AvisDef_CT17997.pdf

Rd par rapport au protocole Rd, et par ailleurs, la Commission a souligné des limites en termes de transposabilité des résultats de l'étude à la population définie par l'AMM (patients inéligibles à la greffe), compte tenu de l'inclusion dans l'étude de patients éligibles à la greffe, ainsi qu'une neurotoxicité importante du VELCADE utilisé par voie IV dans ce protocole.

A noter toutefois que le protocole VRd était une option thérapeutique acceptable avant la mise à disposition des associations D-VMP et D-Rd. En effet, d'après les données issues du registre EMMY¹⁰, ce protocole était utilisé jusqu'en 2020 chez les patients inéligibles à l'autogreffe (cf. Figure 4 en annexe).

A noter également que :

- bien que son utilisation reste très limitée dans cette indication, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation de la thalidomide ou du bortézomib. La bendamustine est considérée comme un CCP de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone ;
- bien que disposant d'une AMM en première ligne chez des patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, le protocole MPT (melphalan – prednisone – thalidomide) a été supplanté par le protocole Rd (REVLIMID (lénalidomide) – dexaméthasone), qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale ;
- REVLIMID (lénalidomide) possède une AMM en association avec le melphalan et la prednisone (protocole RMP). À ce jour, cette spécialité n'a pas encore été évaluée par la Commission.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VRd) repose sur une étude clinique de phase III (CEPHEUS) comparative du protocole D-VRd par rapport au protocole VRd (associant bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), ou pour lesquels la greffe n'était pas prévue comme traitement initial (patients éligibles ayant choisi de déferer la greffe).

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte ajustée par pondération inverse sur données individuelles (IPTW) des protocoles D-VRd (étude CEPHEUS) et D-Rd (étude MAIA). Les résultats de cette comparaison indirecte seront également décrits.

¹⁰ Kappa Santé, IFM (Intergroupe Francophone du Myélome). Cohorte EMMY (Epidemiology of Multiple MYeloma) [Internet]. France; [cité le 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.kappasante.com/emmy/>

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CEPHEUS

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'ajout du daratumumab à l'association du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone, en termes de maladie résiduelle minimale négative (MRD-) chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à la chimiothérapie à haute dose associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), ou éligibles mais pour lesquels la greffe n'était pas prévue comme traitement initial.

L'inéligibilité à la chimiothérapie à haute dose associée à une autogreffe de cellules souches était définie par :

- un âge de 65 ans et plus,
- ou, chez les patients âgés de 18 à 64 ans, par la présence d'une ou plusieurs comorbidités susceptibles d'avoir un impact négatif sur la tolérance à la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches.

Les patients éligibles à une greffe de de cellules souches, mais refusant de la recevoir en première intention (greffe différée), pouvaient également être inclus.

A noter que les patients avec un indice de fragilité ≥ 2 selon le *Myeloma Geriatric Assessment* score de l'IMWG ne pouvaient pas être inclus, ce qui implique la non-inclusion des patients âgés > 80 ans (dont le score de fragilité est par définition ≥ 2).

L'étude a débuté le 15/11/2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale du critère de jugement principal a eu lieu le 08/04/2021.

Traitements reçus

Un total de 395 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe D-VRd (n = 197) : daratumumab en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone.
- Group VRd (n = 198) : bortézomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.

Après 8 cycles de traitement, les patients arrêtaient le bortézomib et continuaient de recevoir les protocoles D-Rd (pour le groupe D-VRd) ou Rd (pour le groupe VRd) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, à partir desquelles ils entraient dans la phase de suivi et arrêtaient le traitement. Les patients ayant arrêté le traitement avant la progression de la maladie étaient suivis jusqu'à la progression, le décès, le retrait du consentement, la perte de vue ou la fin de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- le stade ISS (International Staging System) à l'inclusion (I, II ou III),
- et l'âge / l'éligibilité à l'autogreffe (< 70 ans non éligibles, < 70 ans pour lesquels l'autogreffe n'était pas prévue comme traitement initial, ou ≥ 70 ans).

Parmi les patients inclus, 392 patients (197 patients (100 %) dans le groupe D-VRd et 195 patients (98,5 %) dans le groupe VRd) ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude, constituant ainsi la population de tolérance de l'étude.

A la date d'extraction de données du 07/05/2024 (date de cut-off pour l'analyse finale de la survie sans progression), 223 patients (56,5 %) ont arrêté le traitement de l'étude (95 dans le groupe D-VRd

(48,2 % des patients traités) et 128 dans le groupe VRd (65,6 % des patients traités)). Les motifs d'arrêt du traitement de l'étude dans les deux groupes étaient :

- la progression de la maladie (13,7 % dans le groupe D-VRd et 26,2 % dans le groupe VRd),
- le décès (respectivement 17,3 % et 12,3 %),
- la survenue d'événements indésirables (respectivement 8,1 % et 16,4 %),
- la décision du patient (respectivement 7,6 % et 4,1 %),
- une décision médicale (respectivement 1,5 % (n = 3) et 6,2 %),
- et l'initiation d'un autre traitement du myélome multiple avant progression (aucun patient dans le D-VRd et un patient dans le groupe VRd).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude (population ITT) ont été comparables entre les 2 groupes, à l'exception du sexe des patients (55,8 % des patients était des femmes dans le groupe D-VRd, versus 43,9 % dans le groupe VRd).

Les patients avaient un âge médian de 70,0 ans (18,0 % des patients avaient moins de 65 ans, 26,6 % avaient entre 65 et 69 ans et 55,4 % avaient 70 ans ou plus), la majorité étaient caucasiens (80,5 %), avaient un score de fragilité témoignant d'un statut *Fit* (64,8 %), un statut cytogénétique standard (75,4 %) et un score ECOG de 1 (51,4 %), tandis que 39,2 % des patients avait un score ECOG de 0.

Parmi les 395 patients inclus dans l'étude :

- 17,7 % étaient âgés de < 70 ans et inéligibles à la greffe,
- 26,8 % étaient âgés de < 70 et avaient refusé de recevoir la greffe en première intention (greffe différée),
- et 55,4 % étaient âgés de ≥ 70 ans.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **le taux de maladie résiduelle minimale négative (MRD-)** dans la population en ITT, défini comme la proportion de patients ayant atteint à la fois un statut de MRD- (au seuil de 10^{-5}), et une réponse complète (RC) ou mieux à tout instant après la date de randomisation (et avant progression de la maladie, administration d'une thérapie ultérieure, ou les deux).

Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour le critère de jugement principal. L'analyse principale était prévue 18 mois après que le dernier patient ait reçu sa première dose de traitement de l'étude.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- **le taux de réponse complète ou meilleure (TRC)**, défini comme la proportion de patients ayant atteint une RC ou une réponse complète stringente (RCs) selon les critères de l'IMWG¹¹ avant l'administration d'une thérapie ultérieure pour le myélome multiple, évalué par un algorithme ;
- **la survie sans progression (SSP)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères de l'IMWG), ou du décès quelle qu'en soit la cause ;
- et **le taux de MRD- durable**, défini comme la proportion de patients ayant atteint à la fois une RC ou une RCs et un statut de MRD- (au seuil de 10^{-5}) sur deux ponctions de moelle osseuse

¹¹ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011; 117(18):4691-4695.

espacées d'au moins 1 an, sans qu'aucun examen ayant mis en évidence un statut MRD+ n'ait eu lieu entre les deux.

Concernant l'analyse de la SSP, les règles de censure ont été les suivantes :

- Les patients ayant initié un traitement ultérieur pour le myélome multiple sans progression de la maladie étaient censurés à la date de la dernière évaluation avant le début du traitement ultérieur ;
- Les patients ayant retiré leur consentement avant la progression de la maladie étaient censurés à la date de la dernière évaluation ;
- Les patients perdus de vue étaient censurés à la date de la dernière évaluation disponible ;
- Les patients dont la maladie n'a pas progressé et qui étaient toujours en vie à la date d'extraction des données étaient censurés à la date de la dernière évaluation ;
- Les patients n'ayant pas eu d'évaluation de la maladie après l'inclusion étaient censurés à la date de la randomisation ;
- Les patients dont la maladie a progressé ou qui sont décédés après avoir manqué au moins 2 visites consécutives étaient censurés à la date de la dernière évaluation, avant les visites manquées.

Une seule analyse intermédiaire était prévue pour la SSP, après la survenue de 98 événements de SSP (fraction d'information de 60 %). Le niveau de signification afin d'établir la supériorité ou déclarer la futilité du protocole D-VRd par rapport au protocole VRd lors de l'analyse intermédiaire et de l'analyse finale devait être déterminé par le nombre d'événements observés, en fonction des seuils de O'Brien-Fleming selon la méthode de Lan-DeMets.

A noter que l'amendement 3 au plan d'analyse statistique a modifié le nombre d'événements nécessaire pour l'analyse finale de la SSP : si le HR observé pour la SSP lors de l'analyse intermédiaire était plus élevé que prévu, l'analyse finale de la SSP pouvait être retardée jusqu'à ce qu'environ 205 événements aient été observés (162 événements été prévus avant cet amendement).

Pour le TRC et le taux de MRD- durable, les niveaux de signification de l'analyse pour établir la supériorité (ou déclarer la futilité) étaient également déterminés selon la fonction de dépense de O'Brien-Fleming telle qu'implémentée par la méthode de Lan-DeMets :

- **le taux de réponse complète ou meilleure (TRC)** : un alpha bilatéral de 0,0244 lors de l'analyse principale de MRD et de 0,0428 lors de l'analyse intermédiaire de la SSP ;
- **le taux de MRD- durable** : un alpha bilatéral de 0,0244 lors de l'analyse intermédiaire de la SSP et de 0,0428 lors de l'analyse finale de la SSP.

La survie globale était un critère de jugement secondaire non hiérarchisé (sans contrôle du risque alpha).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date d'extraction de données du 08/04/2021, correspondant à l'analyse principale du taux de MRD-, la durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 22,3 mois.

Le protocole D-VRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd en termes de taux de maladie résiduelle négative, avec :

- un taux de MRD- de 53,3 % (IC_{95%} = [46,1 ; 60,4]) dans le groupe D-VRd et 35,4 % (IC_{95%} = [28,7 ; 42,4]) dans le groupe VRd,
- et un OR = 2,07 (IC_{95%} = [1,38 ; 3,10] ; p = 0,0004).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Taux de réponse complète ou meilleure (TRC) :

A la date d'extraction de données du 08/04/2021, correspondant à l'analyse principale du taux de MRD-, le protocole D-VRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd en termes de taux de réponse complète ou meilleure, avec :

- un TRC de 76,6 % dans le groupe D-VRd et 59,1 % dans le groupe VRd,
- et un OR = 2,31 (IC_{95%} = [1,48 ; 3,60] ; p=0,0002).

Survie sans progression (SSP) :

A la date d'extraction de données du 08/09/2022 (correspondant à l'analyse intermédiaire de la SSP), après un suivi médian de 39,03 mois, un total de 113 événements étaient observés (46 événements (23,4 %) dans le groupe D-VRd et 67 (33,8 %) dans le groupe VRd). A noter que cette analyse était planifiée après 98 événements.

Le protocole D-VRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd lors de cette analyse intermédiaire, en termes de SSP, avec :

- une médiane de SSP non atteinte dans les 2 groupes de traitement,
- et un HR = 0,61 (IC_{95%} = [0,42 ; 0,90] ; p=0,0104).

A la date d'extraction de données du 07/05/2024 (correspondant à l'analyse finale de la SSP), après un suivi médian de 58,7 mois, un total de 154 événements étaient observés (63 événements (32,0 %) dans le groupe D-VRd et 91 (46,0 %) dans le groupe VRd). À noter que cette analyse a eu lieu de manière précoce par rapport au nombre d'événements attendu, initialement prévu après 162 événements.

Le protocole D-VRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd lors de cette analyse finale, en termes de SSP, avec :

- une médiane de SSP non atteinte dans le groupe D-VRd et de 52,63 mois dans le groupe VRd,
- et un HR = 0,57 (IC_{95%} = [0,41 ; 0,79] ; p=0,0005).

Concernant la nature des événements de SSP :

- la majorité des événements étaient des progressions : 28 (14,2 %) dans le groupe D-VRd et 66 (33,3 %) dans le groupe VRd, les progressions étaient majoritairement des augmentations des pics de l'immunoglobuline dans le sérum et dans les urines, et non pas des lésions osseuses ;
- le nombre de décès sans progression était plus important dans le groupe D-VRd : 35 (17,8 %) dans le groupe D-VRd et 25 (12,6 %) dans le groupe VRd.

Les analyses de sensibilités étaient cohérentes avec cette analyse principale de la SSP.

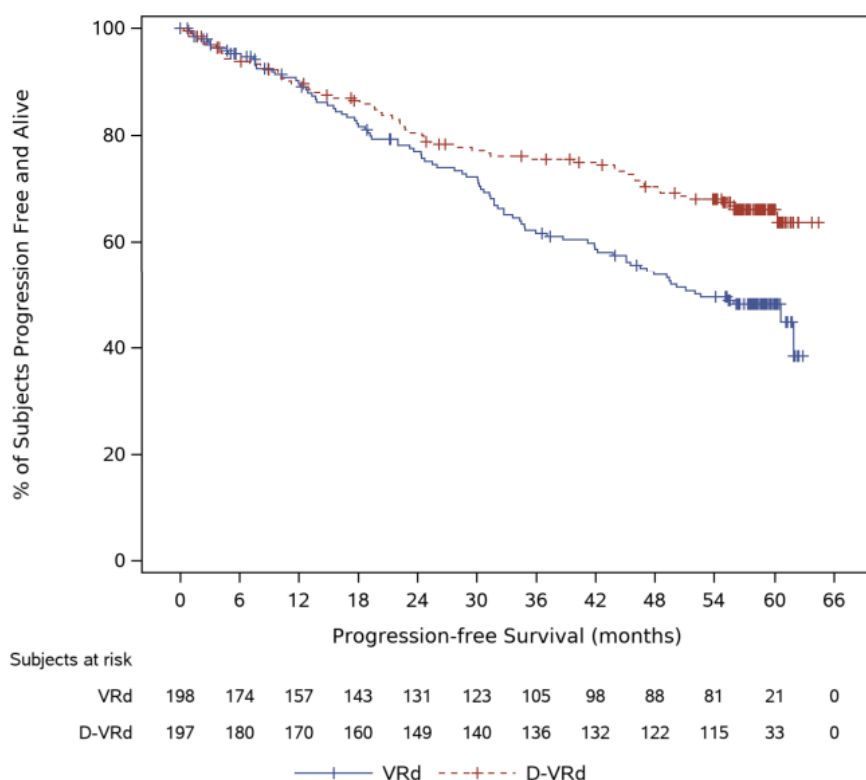


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP en population ITT au cut-off du 07/05/2024 - étude CEPHEUS

Taux de MRD- durable :

A la date d'extraction de données du 08/09/2022 (correspondant à l'analyse intermédiaire de la SSP), le protocole D-VRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd en termes de taux de MRD-durable, avec :

- un taux de MRD- durable de 42,6 % (n = 84) dans le groupe D-VRd et de 25,3 % (n = 50) dans le groupe VRd,
- et un OR = 2,18 (IC95% = [1,42 ; 3,34] ; p = 0,0003).

Survie globale :

A la date de l'analyse finale de la SSP, un total de 111 décès a été observé dans les 2 groupes de traitement, avec 51 (25,9 %) décès dans le groupe D-VRd et 59 (30,3 %) décès dans le groupe VRd :

- le nombre de décès liés à des événements indésirables était plus élevé dans le groupe D-VRd (37 (18,8 %) contre 25 (12,8 %)),
- le nombre de décès liés à la progression de la maladie était plus faible dans le groupe D-VRd (8 (4,1 %) contre 16 (8,2 %)).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CEPHEUS dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30¹², EORTC QLQ-MY20¹³ et EQ-5D-5L¹⁴. Néanmoins,

¹² European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

¹³ EORTC Quality of Life Questionnaire-Multiple myeloma

¹⁴ European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire

compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et de la réalisation de l'étude en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude de comparaison indirecte

Méthodologie

Il s'agit d'une étude de comparaison indirecte des protocoles D-VRd et D-Rd (daratumumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone), basée sur une pondération inverse par probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weight*, IPTW) appliquée aux données individuelles des patients et visant à estimer l'effet moyen du traitement sur la population totale (*average treatment effect*, ATE). Les données individuelles proviennent :

- pour le **protocole D-VRd** : de l'étude CEPHEUS décrite plus haut.
- pour le **protocole D-Rd** : de l'étude MAIA de phase III, randomisée, ouverte, ayant évalué la supériorité du protocole D-Rd versus le protocole Rd (association du lénalidomide à la dexaméthasone) chez patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à une autogreffe de cellules souches.

Les populations de ces 2 études ont été sélectionnées selon leurs critères d'inclusion et de non-inclusion respectifs :

- **Étude CEPHEUS** : les patients de moins de 70 ans ayant refusé la greffe de cellules souches comme traitement initial (greffe différée) ont été exclus, afin de ne considérer pour la comparaison indirecte que des patients considérés comme inéligibles à la greffe (correspondant à la population de l'étude MAIA).
- **Étude MAIA** : les patients âgés de plus de 80 ans ont été exclus afin de ne considérer, dans la comparaison indirecte, que des patients âgés de 80 ans ou moins. A noter qu'un score de fragilité ≥ 2 (selon le *Myeloma Geriatric Assessment* score de l'IMWG) constitue un critère de non-inclusion dans l'étude CEPHEUS. Or, les patients âgés de plus de 80 ans ont par définition un score de fragilité ≥ 2 . Cependant, il n'est pas exclu que certains patients de 80 ans ou moins dans l'étude MAIA, aient un score de fragilité ≥ 2 et soient donc inclus dans cette comparaison indirecte, ce qui pourrait rendre les populations potentiellement non comparables en termes d'indice de fragilité.

Les données individuelles des patients sélectionnés ont été ajustées par pondération à l'aide de scores de propension. Les facteurs pronostiques et/ou modificateurs d'effet identifiés à partir de deux revues systématiques de la littérature, ont été évalués à l'aide d'une régression multiple sur les données individuelles poolées des études CEPHEUS, MAIA et ALCYONE. La sélection finale de ces facteurs s'est appuyée sur les contributions d'experts cliniciens du Myélome multiple.

Les facteurs inclus pour l'ajustement dans l'analyse principale étaient :

- l'âge (≤ 69 ans vs entre 70 et 74 ans vs ≥ 75 ans)
- le sexe,
- le score ECOG (0 vs 1 vs ≥ 2),
- le stade ISS,
- le risque cytogénétique (risque standard vs haut risque vs non évalué),
- la présence de plasmocytome extramédullaire (oui vs non),
- le score de fragilité sur la base du score simplifié (frail vs non-frail),
- le type de myélome multiple (IgG vs autre),
- l'hémoglobinémie ($< 100 \geq$ mg/L vs $100 \geq$ mg/L),
- la clairance de la créatinine (≥ 60 mL/min/1,73 m² vs < 60 mL/min/1,73 m²),

- et la lactate déshydrogénase sérique (> 280 U/L vs ≤ 280 U/L).

A noter que l'hypercalcémie, l'origine ethnique et le délai depuis le diagnostic ont également été inclus dans des analyses de sensibilité.

Population de l'étude

Au sein de l'étude CEPHEUS, 53 patients inclus dans le groupe D-VRd ayant refusé l'autogreffe de cellules souches comme traitement initial du myélome multiple ont été exclus. Après exclusion de ces patients, la population considérée pour la comparaison indirecte dans le groupe D-VRd était de 144 patients.

Au sein de l'étude MAIA, 47 patients inclus dans le groupe D-Rd et âgés > 80 ans ont été exclus. Après exclusion de ces patients, la population considérée pour la comparaison indirecte dans le groupe D-Rd était de 321 patients.

Les caractéristiques à l'inclusion, retenues comme des facteurs de confusion dans l'analyse principale sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Caractéristiques retenues dans l'analyse principale de la comparaison indirecte, avant et après pondération

Caractéristiques à l'inclusion retenues dans l'analyse principale	Avant ajustement			Après pondération		
	Groupe D-VRd (n = 144)	Groupe D-Rd (n = 321)	SMD	Groupe D-VRd (ESS = 136,75)	Groupe D-Rd (ESS = 317,1)	SMD
Age (%)						
≤ 69 ans	24,3 %	24,3 %	0	25,0 %	24,4 %	0,01
Entre 70 et 74 ans	47,2 %	40,5 %	0,14	43,7 %	42,7 %	0,02
≥ 75 ans	28,5 %	35,2 %	-0,14	31,3 %	32,8 %	-0,03
Sexe (%)						
Hommes	45,1 %	50,5 %	-0,11	49,2 %	48,9 %	0,01
Score ISS (%)						
I (%)	34,7 %	27,1 %	0,17	29,2 %	29,3 %	0
II (%)	37,5 %	45,5 %	-0,16	42,9 %	43,0 %	0
III (%)	27,8 %	27,4 %	0,01	27,9 %	27,7 %	0,01
Score ECOG (%)						
0	36,1 %	35,5 %	0,01	36,1 %	35,8 %	0,01
1	52,1 %	48,3 %	0,08	49,9 %	49,5 %	0,01
≥ 2	11,8 %	16,2 %	-0,13	14,1 %	14,8 %	-0,02
Type de myélome multiple au diagnostic (%)						
IgG	63,9 %	65,4 %	-0,03	63,1 %	64,5 %	-0,03
Présence d'un plasmocytome extramédullaire (%)						
Oui	6,2 %	3,7 %	0,12	4,5 %	4,5 %	0
Score de fragilité (basé sur le score de fragilité simplifié) (%)						
Frail	33,3 %	38,9 %	-0,12	35,8 %	36,9 %	-0,02
Risque cytogénétique à l'inclusion (%)						
Risque standard	72,9 %	74,1 %	-0,03	73,8 %	73,8 %	0

Caractéristiques à l'inclusion retenues dans l'analyse principale	Avant ajustement			Après pondération		
	Groupe D-VRd (n = 144)	Groupe D-Rd (n = 321)	SMD	Groupe D-VRd (ESS = 136,75)	Groupe D-Rd (ESS = 317,1)	SMD
Haut risque	13,9 %	12,8 %	0,03	13,1 %	13,2 %	0
Non évalué	13,2 %	13,1 %	0	13,1 %	13,1 %	0
Débit de filtration glomérulaire (%)						
≥ 60 mL/min/1,73m ²	32,6 %	38,9 %	-0,13	36,6 %	37,0 %	-0,01
Hémoglobininémie (%)						
< 100 mg/L	31,2 %	37,1 %	-0,12	33,8 %	35,1 %	-0,03
Lactate déshydrogénase sérique (%)						
> 280 U/L	20,1 %	19,9 %	0,01	19,3 %	19,8 %	-0,01

Après pondération, la taille d'effet effective (ESS) dans les groupes D-VRd et D-Rd était respectivement de 136,8 et 317,1, soit des réductions respectives de 5% et 1%.

Critères de jugement

Les critères de jugements de l'étude étaient :

- la **survie sans progression (SSP)** ;
- la **survie globale (SG)**,
- le taux de MRD négative, le taux de réponse complète ou meilleure (TRC), le taux de réponse complète stringente (RCs), le taux de très bonne réponse partielle (TBRP) et le taux de réponse objective (TRO).

A noter qu'aucune méthode de gestion du risque alpha n'a été utilisée au vu de la multiplicité des critères de jugement, les résultats obtenus sont donc uniquement descriptifs.

En complément de l'analyse principale, des analyses de sensibilité ont également été effectuées :

- des analyses utilisant un estimateur dit « doublement robuste » (modélisation conjointe de l'attribution du traitement via un modèle de propension, et du critère de jugement via un modèle de régression) ;
- des analyses par régression seule (modélisation du critère de jugement en fonction des covariables),
- des analyses de sensibilité incluant l'hypercalcémie, l'origine ethnique et le délai depuis le diagnostic dans l'ajustement.

Résultats

Survie sans progression (SSP) :

Après pondération, les résultats de l'analyse principale suggèrent une réduction du risque de décès ou de progression dans le groupe D-VRd par rapport au groupe D-Rd : HR = 0,62 (IC_{95%} = [0,44 ; 0,88]).

Les résultats des analyses de sensibilité sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

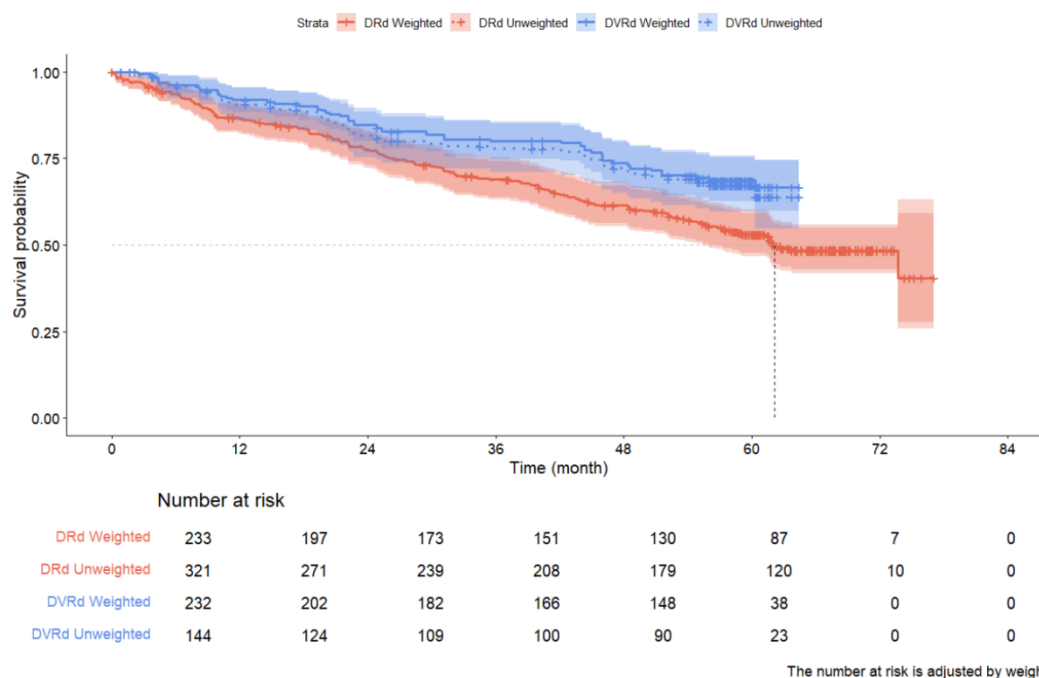


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSP pour la comparaison indirecte (avant et après ajustement)

Survie globale (SG) :

Après pondération, les résultats de l'analyse principale suggèrent une absence de différence entre les groupes D-VRd et D-Rd en termes de survie globale : HR = 0,80 (IC_{95%} = [0,53 ; 1,19]).

Les résultats des analyses de sensibilité sont cohérents avec ceux de l'analyse principale.

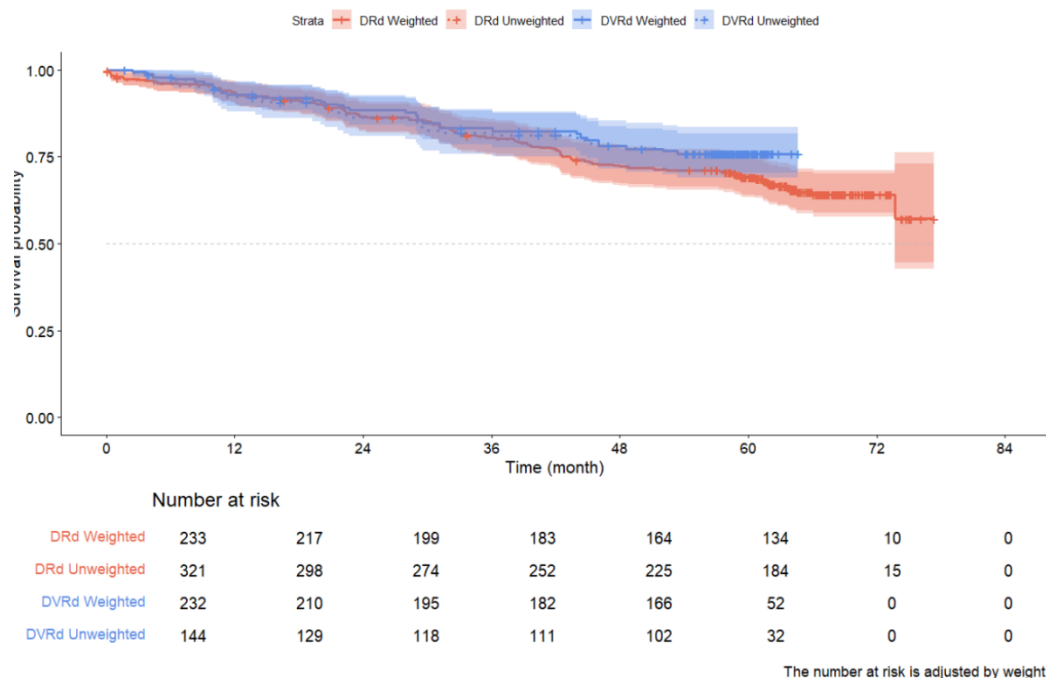


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la SG pour la comparaison indirecte (avant et après ajustement)

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude CEPHEUS :

La population de tolérance de l'étude était composée de 197 patients dans le groupe D-VRd et de 195 patients dans le groupe VRd. Les données de tolérance décrites ci-après correspondent à celles du cut-off du 07/05/2024.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 56,3 mois (intervalle : 0,1 ; 64,6) dans le groupe D-VRd et de 34,3 mois (intervalle : 0,5 ; 63,8) dans le groupe VRd. Le nombre de cycles de traitement médian a été de 59,0 (intervalle : 1 ; 71) dans le groupe D-VRd et de 37,0 (intervalle : 1 ; 70) dans le groupe VRd.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 a été de 92,4 % dans le groupe D-VRd et 85,6 % dans le groupe VRd. Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VRd ont été la neutropénie (D-VRd : 44,2 % ; VRd : 29,7 %), la thrombocytopénie (D-VRd : 28,4 % ; VRd : 20,0 %), l'anémie (D-VRd : 13,2 % ; VRd : 11,8 %), l'infection par Covid-19 (D-VRd : 11,2 % ; VRd : 4,6 %), la diarrhée (D-VRd : 12,2 % ; VRd : 9,2 %), la fatigue (D-VRd : 9,1 % ; VRd : 8,2 %) et la neuropathie périphérique (D-VRd : 8,1 % ; VRd : 8,2 %).

La proportion d'EI graves (EIG) a été de 72,1 % dans le groupe D-VRd et 67,2 % dans le groupe VRd. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VRd ont été la pneumonie (D-VRd : 13,7 % ; VRd : 12,8 %), l'infection à Covid-19 (D-VRd : 11,2 % ; VRd : 8,2 %), l'embolie pulmonaire (D-VRd : 5,6 % ; VRd : 2,6 %) et la diarrhée (D-VRd : 5,1 % ; VRd : 3,1 %).

La proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un des traitements de l'étude a été de 41,6 % dans le groupe D-VRd (dont 17,3 % ont arrêté le daratumumab) et 44,6 % dans le groupe VRd. Les d'EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un des traitements de l'étude les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VRd ont été la neuropathie périphérique (D-VRd : 11,7 % ; VRd : 8,2 %), la diarrhée (D-VRd : 3,6 % ; VRd : 3,6 %), l'infection à Covid-19 (D-VRd : 3,0 % ; VRd : 1,5 %) et la pneumonie (D-VRd : 2,5 % ; VRd : 1,5 %).

La proportion d'EI survenant pendant le traitement ayant conduit au décès a été de 16,8 % (n = 33 patients) dans le groupe D-VRd (dont deux décès ont été considérés liés au daratumumab) et de 10,8 % (n = 21 patients) dans le groupe VRd. Les EI survenant pendant le traitement ayant conduit au décès les plus fréquemment rapportés dans le groupe D-VRd ont été l'infection à Covid-19 (D-VRd : 3,6 % ; VRd : 2,6 %), la pneumonie à Covid-19 (D-VRd : 2,5 % ; VRd : 0,5 %) et la pneumonie (D-VRd : 1,5 % ; VRd : 2,1 %).

Les EI d'intérêt particulier ont été :

- les réactions systémiques au site d'injection : 3,6 % (n = 7) dans le groupe D-VRd ;
- les réactions locales au site d'injection : 12,2 % (n = 24) dans le groupe D-VRd, dont les plus fréquents ont été les érythèmes (5,1 %) et les rashes (2,5 %) ;
- les cytopénies : 79,2 % dans le groupe D-VRd et 63,6 % dans le groupe VRd, dont respectivement 64,0 % et 50,6 % d'EI de grade 3-4 ;
- les infections : 91,9 % dans le groupe D-VRd et 85,6 % dans le groupe VRd, dont respectivement 40,1 % et 31,8 % d'EI de grade 3-4 ;
- les nouvelles tumeurs malignes : 7,6 % (n = 15) dans le groupe D-VRd et 9,2 % (n = 18) dans le groupe VRd ;
- les neuropathies périphériques : 61,9 % dans le groupe D-VRd et 66,2 % dans le groupe VRd.

Données du PGR :

Le résumé des risques du PGR de DARZALEX (daratumumab) (version 10.1, 21/10/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) – Réactivation du virus de l'hépatite B
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients avec une amylose à chaîne légère (AL) présentant une atteinte cardiaque sévère préexistante

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, trois documents d'information ont été développés :

- Un guide destiné aux prescripteurs informant sur le risque d'interférence du daratumumab avec certains examens immuno-hématologiques et les mesures pouvant être prise pour prendre en charge cette interférence ;
- Une carte d'information patient devant être conservée par le patient durant son traitement par DARZALEX et jusqu'à six mois après la fin du traitement. Elle permet d'informer les professionnels de santé sur le risque d'interférence du daratumumab ;
- Un guide destiné aux établissements de transfusion sanguine informant également sur ce risque et les mesures de prise en charge.

Pour le risque de réactivation du virus de l'hépatite B, un courrier a été adressé aux professionnels de santé pour les en informer.

Données du PSUR :

Les données des PSUR couvrent la période du 16 novembre 2020 au 15 Novembre 2023. Au total, 6 034 patients ont été exposés au daratumumab dans le cadre des essais cliniques. L'exposition cumulée au daratumumab a été estimée à 354 077 personnes-années de traitement dans le monde, depuis le lancement et jusqu'au 31 octobre 2023.

Depuis le début de la commercialisation et jusqu'au 15 novembre 2023, 22 016 événements indésirables graves ont été rapportés en dehors des essais cliniques interventionnels. D'une manière générale, les événements indésirables rapportés sont attendus au regard du profil de sécurité actuel ou n'ont pas été considérés comme lié au produit (lien de causalité exclus ou cas pas suffisamment documenté pour conclure).

Données du RCP :

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus (≥ 20 % des patients) observés avec le daratumumab (soit en formulation pour administration intraveineuse, soit en formulation sous-cutanée) lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association, ont été les RLP, la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, la neuropathie périphérique, les infections des voies respiratoires supérieures, les douleurs musculosquelettiques et la COVID-19. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, le sepsis, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée, la fibrillation auriculaire et la syncope.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Le laboratoire ne mentionne pas d'étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le myélome multiple en rechute et réfractaire (études MajesTEC-3 et MonumenTAL-3), dans le myélome multiple nouvellement diagnostiquée dans le cadre d'un traitement d'entretien (étude MajesTEC-7) et dans le myélome multiple indolent (étude AQUILA).

4. Discussion

Au total, DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VRd) a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd (associant bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone) dans une étude randomisée en ouvert (CEPHEUS), conduite chez 395 patients âgés de 18 ans à 80 ans atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à l'autogreffe de cellules souches, ou chez lesquels la greffe n'était pas prévue comme traitement initial (patients éligibles ayant choisi de différer la greffe) :

- sur de taux de maladie résiduelle négative (critère de jugement principal), avec :
 - un taux de maladie résiduelle négative de 53,3 % (IC_{95%} = [46,1 ; 60,4]) dans le groupe D-VRd et 35,4 % (IC_{95%} = [28,7 ; 42,4]) dans le groupe VRd,
 - et un OR = 2,07 (IC_{95%} = [1,38 ; 3,10] ; p = 0,0004) ;
- sur le taux de réponse complète ou meilleure (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec :
 - un taux de réponse complète ou meilleure de 76,6 % dans le groupe D-VRd et 59,1 % dans le groupe VRd,
 - et un OR = 2,31 (IC_{95%} = [1,48 ; 3,60] ; p=0,0002) ;
- sur la survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec :
 - une médiane de survie sans progression non atteinte dans les 2 groupes de traitement,
 - et un HR = 0,61 (IC_{95%} = [0,42 ; 0,90] ; p=0,0104) ;
- et sur le taux de maladie résiduelle négative durable (critère de jugement secondaire hiérarchisé), avec :
 - un taux de maladie résiduelle négative durable de 42,6 % (n = 84) dans le groupe D-VRd et de 25,3 % (n = 50) dans le groupe VRd,

- et un OR = 2,18 (IC95% = [1,42 ; 3,34] ; p = 0,0003).

Par ailleurs, une comparaison indirecte ajustée sur les données individuelles issues des études CEPHEUS et MAIA, par pondération inverse de la probabilité de traitement (IPTW), ayant inclus des patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches, suggère une réduction du risque de progression ou de décès avec le protocole D-VRd par rapport au protocole D-Rd, sans différence en termes de survie globale.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude CEPHEUS a été réalisée en ouvert ce qui peut introduire un biais de suivi en particulier pour des critères subjectifs tels que les critères de réponse ou de progression, la survenue des événements indésirables et la qualité de vie ;
- la pertinence du comparateur de l'étude CEPHEUS (protocole VRd) qui était admis au moment de la réalisation de l'étude, mais qui n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation et depuis l'obtention d'une AMM par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des protocoles D-VMP (31/08/2018) et D-Rd (19/11/2019) ;
- les incertitudes quant à la transposabilité des résultats de l'étude CEPHEUS à l'indication concernée par la demande (chez les patients inéligibles à l'autogreffe de cellules souches), l'étude CEPHEUS ayant inclus des patients éligibles à une autogreffe de cellules souches mais qui ont choisi de la différer (26,8 % des patients inclus dans l'étude CEPHEUS) ;
- le choix d'analyser la survie globale en tant que critère de jugement exploratoire (critère de jugement non hiérarchisé) empêchant toute conclusion sur le bénéfice de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) sur la survie globale dans le cadre de l'association D-VRd, ce qui est regrettable ;
- les incertitudes sur la capacité de substitution (*surrogacy*) à la survie globale du critère de jugement principal de l'étude CEPHEUS (taux de maladie résiduelle négative) ;
- les données étaient limitées aux patients de moins de 80 ans alors qu'une proportion significative des patients inéligibles à l'autogreffe de cellules souches ont plus de 80 ans ;
- le bénéfice en termes de survie sans progression est essentiellement dû à une diminution des progressions (Taux de progression du groupe D-VRd : 14,2 % versus groupe VRd : 33,3 %) elles-mêmes portées par des augmentations du pic (critères biologiques), alors que les décès sans progression sont augmentés dans le groupe D-VRd (D-VRd : 17,8 % ; VRd : 12,6 %) ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- l'impossibilité de positionner le protocole D-VRd par rapport aux protocoles D-VMP et Isa-VRd, en l'absence de données comparatives directes ou indirecte suffisamment robustes ;
- un profil de tolérance notamment marqué avec l'ajout du daratumumab par une hématotoxicité, un surcroît de toxicité de type infectieux, et une augmentation des décès liés à un événement indésirable (D-VRd : 16,8 % ; VRd : 10,8 %).

Enfin, il convient de noter les limites suivantes concernant la comparaison indirecte des groupe D-VRd et D-Rd :

- l'absence de gestion du risque alpha, les résultats obtenus étant donc uniquement descriptifs ;
- les incertitudes concernant la comparabilité des deux groupes D-VRd et D-Rd en termes d'indice de fragilité, compte tenu de :
 - la non-inclusion des patients présentant un indice de fragilité ≥ 2 dans l'étude CEPHEUS, alors qu'il n'a pas été pris en compte dans l'étude MAIA,

- la pondération a été effectuée sur un score de fragilité simplifié différent du score de fragilité de l'IMWG ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de DARZALEX (daratumumab) au sein du protocole D-VRd, au vu du schéma de cette étude évaluant l'ajout de VELCADE (bortézomib) au protocole D-Rd ;
- et l'absence de comparaison des profils de tolérance des protocoles D-VRd et D-Rd, notamment en considérant le schéma de cette étude évaluant l'ajout de VELCADE (bortézomib) au protocole D-Rd, ainsi que le profil de tolérance connu de VELCADE (bortézomib), en particulier les neuropathies périphériques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites méthodologiques importantes citées ci-dessus, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de DARZALEX (daratumumab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib, le légalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VRd) est une option de traitement en première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches. Cette association est à réserver aux patients en bon état général, sans comorbidités significatives et âgés de moins de 80 ans conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot.

Compte-tenu de l'absence de données comparatives versus les protocoles D-VMP et Isa-VRd, des limites méthodologiques de la comparaison indirecte au protocole D-Rd et d'un développement concomitant avec les protocoles D-Rd et Isa-VRd, la place du protocole D-VRd par rapport à ces derniers ne peut être précisée. A noter toutefois que les protocoles D-Rd et D-VMP ont démontré un gain en survie globale, respectivement par rapport aux protocoles Rd (étude MAIA) et VMP (études ALCYONE).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le myélome multiple est une hémopathie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.

→ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VRd en termes de taux de maladie résiduelle négative (OR = 2,07 ; IC95% = [1,38 ; 3,10]) et de survie sans progression (HR = 0,61 ; IC95% = [0,42 ; 0,90]), sans démonstration d'un bénéfice en survie globale ou de qualité de vie ; à noter toutefois la pertinence du comparateur de l'étude qui était admis au moment de la réalisation de l'étude mais qui n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation et depuis le 31 août 2018, date d'AMM de DARZALEX (daratumumab) en association au protocole Rd (protocole D-Rd) pour cette indication ;
- du surcroît de toxicité suite à l'ajout du daratumumab par rapport au protocole VRd notamment en termes de toxicité hématologique (D-VRd : 82,7 % ; VRd : 64,6 %), de risque infectieux (D-VRd : 91,9 % ; VRd : 85,6 %) et de décès liés à un événement indésirable (D-VRd : 16,8 % ; VRd : 10,8 %).

→ Il s'agit d'un traitement en première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité vis-à-vis d'un comparateur acceptable à la date de réalisation de l'étude mais qui n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des 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 1 800 mg (daratumumab), solution injectable, en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (protocole D-VRd), est faible dans l'indication : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DARZALEX 1 800 mg (daratumumab), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches » et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VRd en termes de taux de maladie résiduelle négative (OR = 2,07 ; IC95% = [1,38 ; 3,10]) et de survie sans progression (HR = 0,61 ; IC95% = [0,42 ; 0,90]) ; à noter toutefois que le comparateur (protocole VRd) était admis au moment de la réalisation de l'étude CEPHEUS, mais n'est plus une référence de traitement à la date de l'évaluation et depuis l'obtention d'une AMM par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des protocoles D-VMP (31/08/2018) et D-Rd (19/11/2019) ;
- des incertitudes quant à la transposabilité des résultats de l'étude CEPHEUS à l'indication concernée par la demande (chez les patients inéligibles à l'autogreffe de cellules souches) : cette étude ayant inclus des patients éligibles à une autogreffe de cellules souches mais qui ont choisi de la différer (26,8 % des patients inclus dans l'étude CEPHEUS) ;
- des incertitudes sur la capacité de substitution (*surrogacy*) à la survie globale du critère de jugement principal de l'étude CEPHEUS (taux de maladie résiduelle négative) ;
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de survie globale ;
- de l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- du profil de tolérance du bras expérimental marqué par un surcroît de toxicité de type hématologique (D-VRd : 82,7 % ; VRd : 64,6 %) et infectieux (D-VRd : 91,9 % ; VRd : 85,6 %), ainsi qu'une augmentation des décès liés à un événement indésirable (D-VRd : 16,8 % ; VRd : 10,8 %) ;
- et de l'impossibilité de positionner le protocole D-VRd par rapport aux protocoles D-Rd, D-VMP et Isa-VRd, en l'absence de données comparatives directes ou indirecte suffisamment robustes ;

la Commission considère que DARZALEX 1 800 mg (daratumumab), solution injectable, en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole D-VRd), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle du traitement de première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches.

5.5 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) dans cette indication est représentée par les patients adultes ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une chimiothérapie à haute dose associée à une autogreffe de cellules souches.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁵.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 %¹⁵ et 20 %¹⁶ (soit 820 à 1 090 patients). Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de 1^{re} ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622.

¹⁵ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5. Disponible sur : <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.340>

¹⁶ 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. Disponible sur : <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.340>

Le pourcentage de patients non éligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement est compris entre 60 et 70 %¹, soit 2 612 à 3 235 patients.

Par conséquent, la population cible de DARZALEX (daratumumab) en 1^{re} ligne de traitement du myélome multiple chez les patients non éligibles à une autogreffe est au maximum de 3 200 nouveaux patients par an.

La population cible est estimée au maximum à 3 200 nouveaux patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

6. Annexes

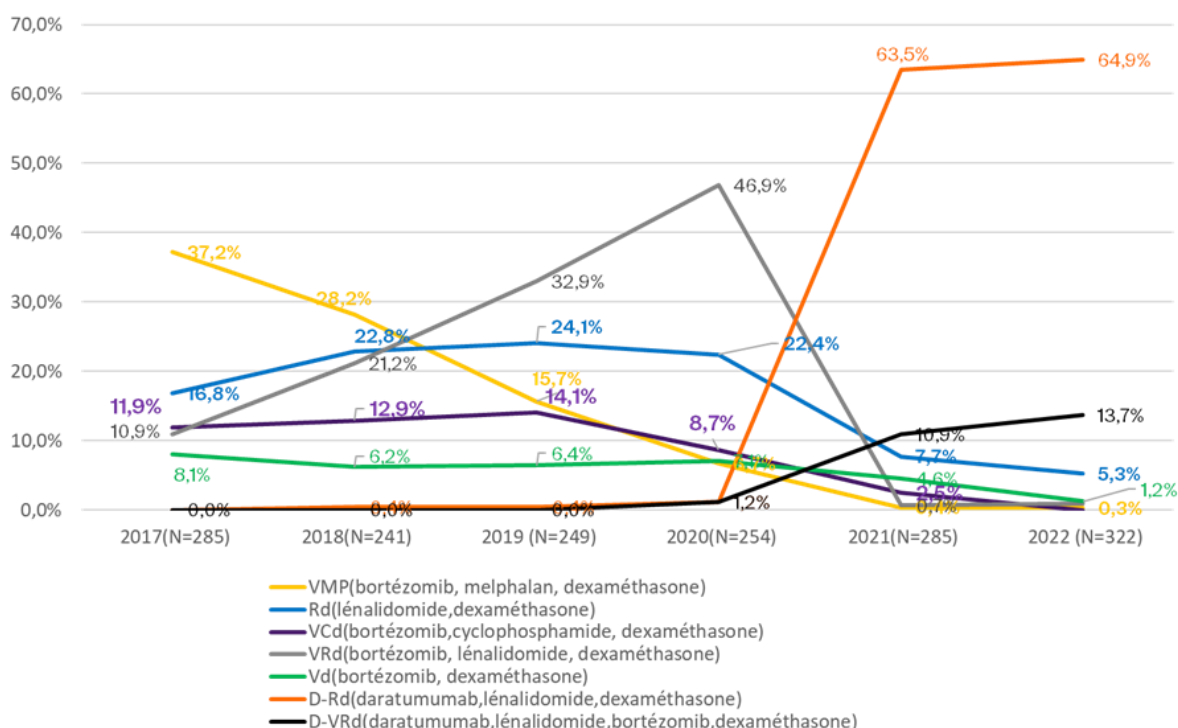


Figure 4 : Evolution des protocoles utilisés en première ligne de traitement du myélome multiple chez les patients inéligibles à l'autogreffe de cellules souches entre 2017 et 2022 (source : cohorte française EMMY)

DARZALEX 1 800 mg, 8 octobre 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr