

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DARZALEX (daratumumab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique important en monothérapie dans le myélome multiple en rechute et réfractaire mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ▶ DARZALEX a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- ▶ Compte tenu des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II et de l'absence de donnée comparative, notamment versus le pomalidomide en troisième ligne, DARZALEX en monothérapie n'apporte pas d'avantage clinique dans la stratégie thérapeutique.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement en première intention est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (CSP). Après une autogreffe, le recours à une chimiothérapie de consolidation, puis à un éventuel traitement d'entretien reste discuté et est en cours d'investigation.
- Il n'existe pas de traitement standard de la première rechute du myélome multiple. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de l'état général et des comorbidités. De façon générale, si la durée de première réponse est élevée, le traitement de première ligne pourra être à nouveau utilisé. Chez les jeunes patients, après traitement de rattrapage, une auto- ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée. Dans les autres cas, plusieurs associations sont utilisées : VELCADE (hors AMM) dans le cadre d'associations, notamment aux immunomodulateurs (lénalidomide ou thalidomide) et au cyclophosphamide. Le lénalidomide (REVLIMID) est utilisé en association à la dexaméthasone uniquement. Il est habituel d'administrer un immuno-modulateur chez un patient qui aura reçu du bortézomib en première ligne. Récemment d'autres médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique en traitement de deuxième ligne tels que l'ixazomib (NINLARO) ou le carfilzomib (KYPROLIS), tous deux devant être associés au lénalidomide et à la dexaméthasone. A noter qu'en termes d'efficacité, la bithérapie associant carfilzomib à la dexaméthasone est la seule à avoir démontré un gain en survie globale par rapport à l'association de deuxième ligne bortézomib plus dexaméthasone.
- A partir de la 2^{ème} rechute, le choix dépendent des mêmes paramètres, notamment de l'efficacité et de la tolérance des traitements antérieurs. Des combinaisons incluant les immunomodulateurs, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants, sont encore possibles chez des patients ayant reçu 2 ou 3 lignes de traitement. Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, réfractaires, les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, le pomalidomide en association à la dexaméthasone représente un traitement de recours. Le panobinostat en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un immunomodulateur.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Faute de comparaison au pomalidomide en 3^{ème} 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 inhibiteur du protéasome ou à un immunomodulateur plus dexaméthasone, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

Données cliniques

- Les données d'efficacité et de tolérance sont issues d'un sous-groupe de patients de deux études de phase II (MMY-2002 et GEN 501) non comparatives ayant évalué le daratumumab en monothérapie chez des adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
- Dans les sous-groupes traités à la posologie de l'AMM (16 mg/kg), 35,7% (15/42) des patients dans l'étude GEN-501 et 63,2% (67/106) des patients dans l'étude MMY2002 avaient reçu un traitement antérieur par pomalidomide.
- Dans l'étude MMY2002, à l'issue d'un suivi médian de 9,3 (0,5 ; 14,4) mois, le taux de réponse global (critère de jugement principal) dans le sous-groupe à la posologie de l'AMM (16 mg/kg) a été de 29 %, IC95% [20,8 ; 39,8].
- En termes de tolérance (critère principal de l'étude GEN-501 et secondaire de l'étude MMY2002), les effets indésirables les plus fréquents rapportés au cours des deux études ont été : fatigue (40 %), nausées (25 %), anémie (33 %), neutropénie (23 %), douleur dorsale (23 %), toux (21 %) et thrombopénie (26 %).
- Le pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable grave a été de 30 % dans les deux études ; les plus fréquents ont été pneumonie (6 %), altération de l'état général (5 %), fièvre ou épisodes fébriles (5 %) et hypercalcémie (4 %).
- DARZALEX en monothérapie n'a pas été comparé aux thérapeutiques, ce qui ne permet pas d'apprécier son impact en survie globale ou en qualité de vie.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DARZALEX en monothérapie est important.
- DARZALEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 novembre 2017 (CT-15400) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »