



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 16 FEVRIER 2022

daratumumab

DARZALEX 1 800 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'amylose systémique à chaînes légères (AL), nouvellement diagnostiquée.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge de l'amylose AL systémique est de ralentir la dégradation des organes atteints et d'améliorer la survie globale. Une diminution du taux de protéine monoclonale (chaînes légères) responsable de la formation des dépôts amyloïdes et d'agir sur la balance formation-élimination des dépôts par l'organisme est un critère intermédiaire de prise en charge.

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur des chimiothérapies visant à éliminer le clone plasmocytaire B responsable de la sécrétion des chaînes légères amyloïdogènes, et non les dépôts

eux-mêmes. Cette population de cellules étant dans 90% des cas d'origine plasmocytaire, les traitements du myélome multiple sont recommandés et utilisés pour traiter l'amylose AL systémique.

Les traitements permettent de supprimer la production du précurseur pathologique des dépôts amyloïdes, mais la réduction de l'altération des organes est un objectif difficilement réalisable dans la mesure où le processus de dépôt amyloïde est le plus souvent irréversible, et où le diagnostic de la maladie est souvent retardé. La prise en charge de l'amylose AL systémique constitue une urgence thérapeutique ; un traitement efficace doit être administré le plus tôt possible, avant la survenue de dommages irréversibles.

La diminution des chaînes légères s'objective par l'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) hématologique, définie par une différence entre le taux sérique de chaînes légères pathogènes et de l'autre isotype (difference of free light chains, dFLC) inférieure à 40 mg/L.

Des données rétrospectives ont suggéré que l'obtention d'une réponse hématologique était associée à une meilleure survie globale à long terme.

Ainsi, la non-réponse et l'obtention d'une réponse partielle (<TBRP) sont considérées suboptimales. Si le patient n'a toujours pas au moins une très bonne réponse hématologique partielle après 3 cycles de traitement initial, il est recommandé de changer de traitement pour prévenir d'autres atteintes d'organes.

En France, il n'existe pas de recommandations officielles de prise en charge ; les recommandations de traitement sont basées sur des consensus d'experts.

L'introduction du bortézomib pour le traitement des amyloses AL a permis l'obtention de taux de réponse supérieur à 80 % ; de même le remplacement de la prednisone par la dexaméthasone a augmenté le taux de réponse de 30 à 60 %. Le traitement actuellement préconisé dans l'amylose AL systémique repose sur l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (protocole VCd) quel que soit le stade de la maladie (avis d'experts).

Il n'existe actuellement aucun médicament ayant l'AMM dans le traitement de l'amylose AL systémique.

En cas d'atteinte d'organe, les traitements de supports ne doivent pas être négligés (diurétiques, contention élastique, support nutritionnel voire transplantation dans certaines situations).

Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone 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 pour les patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

La Commission recommande de débiter le traitement par DARZALEX (daratumumab) en association avec bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone le plus rapidement possible suite au diagnostic, étant donné le caractère irréversible de la dégradation des organes une fois les dépôts amyloïdes installés.

**Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has-sante.fr**

