



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 20 OCTOBRE 2021

daratumumab
DARZALEX 1800 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 réfractaires 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

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutiques en 2^{ème} ligne chez les patients ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide.

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone en 3^{ème} ligne et plus chez les patients 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus de traitement tels que : le

daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), toujours en association. En première rechute, le choix entre ces traitements doit prendre en compte le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre 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 IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Place du médicament

Compte tenu de la démonstration de la supériorité du protocole DPd, associant DARZALEX (daratumumab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone, administré jusqu'à progression, par rapport à l'association Pd (pomalidomide + dexaméthasone), comparateur cliniquement pertinent uniquement à partir de la 3^{ème} ligne de traitement, en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, l'association DPd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, soit en 3^{ème} ligne et plus. En 2^{ème} 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 de DARZALEX (daratumumab) chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation de DARZALEX (daratumumab) chez les patients prétraités. Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1^{ère} et 2^{ème} 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.

La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères, a été observé chez les patients traités par

DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des études cliniques et également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

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