



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 DECEMBRE 2020

*belantamab mafodotin*

**BLNREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans 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.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients en phase très avancée et lourdement prétraités, notamment ceux ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existe pas d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

#### **Place du médicament**

Considérant :

- les premières données d'efficacité qui ont montré, sur une centaine de patients, l'intérêt de BLENREP pour obtenir une réponse globale dans la prise en charge du myélome multiple avancé

après échec d'un anticorps anti-CD38 (environ 32% de la population dans le groupe des patients ayant reçu la dose retenue par l'AMM à savoir 2,5 mg/kg (IC97,5% [21,7 ; 43,6]), avec une durée médiane de réponse de 11 mois),

- le recul extrêmement limité (13 mois environ) et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et son maintien,
- le profil de tolérance marqué à court terme par des troubles oculaires notamment des kératopathies nécessitant un suivi adapté et des réactions à la perfusion,
- l'intérêt de disposer d'un nouveau mécanisme d'action ciblant le récepteur BCMA dans les situations de recours,
- et dans l'attente de données complémentaires,

BLENREP (belantamab mafodotin) est un traitement de recours du myélome multiple lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	« <b>BLNREP est indiqué 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. »</b>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité obtenues à court terme sur la réponse globale (environ 32% de la population dans le groupe des patients ayant reçu la dose retenue par l'AMM à savoir 2,5 mg/kg (IC97,5% [21,7 ; 43,6]), avec une durée médiane de réponse de 11 mois), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées,</li> <li>- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie,</li> <li>- des incertitudes sur la quantité d'effet réelle de ce médicament faute de donnée comparative, dans un contexte où une comparaison formalisée a priori à une cohorte historique de patients aurait été envisageable mais n'a pas été réalisée,</li> <li>- des incertitudes sur l'efficacité clinique et son maintien à plus long terme, dans un contexte où le recul est extrêmement court (suivi médian d'environ 13 mois),</li> <li>- de la toxicité significative à court terme, avec un profil particulier notamment oculaire (avec une kératopathie de grade 3 ou 4 rapportée chez 30% des patients dans le groupe 2,5 mg/kg), et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,</li> <li>- et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un anticorps anti-CD38 dans un contexte de besoin médical non couvert,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données <b>BLNREP (belantamab mafodotin)</b> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients adultes, 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.</p>
<b>ISP</b>	<b>BLNREP n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Considérant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les premières données d'efficacité qui ont montré, sur une centaine de patients, l'intérêt de <b>BLNREP</b> pour obtenir une réponse globale dans la prise en charge du myélome multiple avancé après échec d'un anticorps anti-CD38 (environ 32% de la population dans le groupe des patients ayant reçu la dose retenue par l'AMM à savoir 2,5 mg/kg (IC97,5% [21,7 ; 43,6]), avec une durée médiane de réponse de 11 mois),</li> <li>- le recul extrêmement limité (13 mois environ) et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et son maintien,</li> <li>- le profil de tolérance marqué à court terme par des troubles oculaires notamment des kératopathies nécessitant un suivi adapté et des réactions à la perfusion,</li> <li>- l'intérêt de disposer d'un nouveau mécanisme d'action ciblant le récepteur BCMA dans les situations de recours,</li> <li>- et dans l'attente de données complémentaires,</li> </ul> <p><b>BLNREP (belantamab mafodotin)</b> est un traitement de recours du myélome multiple lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).</p>
<b>Population cible</b>	<b>La population cible de BLNREP peut être estimée au maximum à environ 600 patients par an.</b>

## Recommandations

### ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, la Commission souhaite :

- être destinataire des données finales de l'étude en cours DREAMM-2 (résultats attendus pour novembre 2022) et de l'ATU de cohorte,
- le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte.

La Commission réévaluera BLENREP sur la base de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (belantamab mafodotin) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 ». BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale conditionnelle dans cette indication le 25/08/2020.

Le maintien de l'AMM est conditionné à la soumission :

- des résultats finaux de l'étude pivot DREAMM-2 (attendus pour novembre 2022) dans la population de l'AMM ;
- des résultats de l'étude de supériorité de phase 3 DREAMM-3 comparant BLENREP (belantamab mafodotin) en monothérapie à l'association pomalidomide/dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures incluant du lenalidomide et d'un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé au cours de la dernière ligne de traitement (résultats intermédiaires attendus début 2022 et finaux en juillet 2024) (indication non couverte par l'AMM à ce jour).

A titre informatif, l'indication initialement demandée par le laboratoire pour l'AMM était « *Traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38* ».

En France, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été délivrées pour belantamab mafodotin entre le 10 octobre 2019 et le 27 avril 2020 dans l'indication « traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Puis belantamab mafodotin a fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 27 avril 2020 dans cette même indication.

Le belantamab mafodotin est un anticorps monoclonal humain IgG1k, conjugué à un agent cytotoxique inhibiteur des microtubules, le maléimidocaproyl monométhyl auristatine F (mcMMAF), et ciblant le récepteur BCMA (*B-cell maturation antigen*). Le récepteur BCMA est présent à la surface des cellules B au stade avancé de maturation et exprimé également à la surface des plasmocytes tumoraux.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« BLENREP est indiqué 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. »

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée de BLENREP est de 2,5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

[...]

### Mode d'administration

BLENREP est administré par voie intraveineuse.

BLENREP doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé avant l'administration par perfusion intraveineuse. BLENREP doit être administré par perfusion pendant au moins 30 minutes (voir rubrique 6.6). »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

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 (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). 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 les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peut être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liée 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. Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018<sup>1</sup>. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.<sup>2</sup>

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques<sup>3</sup> (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités<sup>4,5</sup>.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans<sup>6</sup>. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en

---

<sup>1</sup> Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>2</sup> Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

<sup>3</sup> Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

<sup>4</sup> Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl 4):iv52-iv61.

<sup>5</sup> National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2021. September 2020

<sup>6</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>7,8,9</sup>.

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie<sup>10</sup>. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités.

Les traitements de deuxième ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

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<sup>11</sup>. 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. Enfin, 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<sup>ère</sup> ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures<sup>12,13</sup>.

Chez les patients en phase très avancée et lourdement prétraités, notamment ceux ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existe pas d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. Dans une étude rétrospective américaine (étude MAMMOTH) ayant inclus 275 patients réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38 (utilisé à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne)<sup>14</sup>, la médiane de survie globale des patients en rechute et réfractaires à un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 (patients « triple réfractaires ») a été de 9,2 mois.

**Dans la population spécifiquement identifiée dans l'indication de BLENREP, à savoir les patients 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, le besoin est actuellement non couvert considérant l'absence d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et le nombre très restreint d'alternatives (utilisation de molécules qui n'auraient pas encore été utilisées dans les lignes précédentes ou ré-utilisation de ces molécules sans qu'un traitement standard puisse être**

<sup>7</sup> DARZALEX en association au protocole VTD. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>8</sup> DARZALEX en association au protocole Rd. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>9</sup> DARZALEX en association au protocole MPV. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>10</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

<sup>11</sup> IMNOVID en association à la dexaméthasone. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>12</sup> DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2017

<sup>13</sup> DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019

<sup>14</sup> Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A et al. Outcomes of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody Therapy. *Leukemia* 2019 ;33(9) :2266–75.

recommandé, ou les soins de support). Il existe donc un besoin à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BLENREP (belantamab mafodotin) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple (MM) en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

### 05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM ou ATU de cohorte spécifiquement chez les patients réfractaires à un IP, à un IMiD et à un anticorps monoclonal anti-CD38.

Les experts auditionnés par la CT ont souligné que, bien qu'il soit possible d'utiliser des molécules qui n'auraient pas encore été utilisées dans les lignes précédentes (par exemple d'autres IP ou IMiD) ou de les ré-utiliser, aucun traitement standard n'est recommandé dans ces situations en l'absence de donnée.

XPOVIO (selinexor) est disponible en ATU nominative uniquement, dans l'indication « Traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38 » (demande d'AMM en cours d'évaluation européenne). XPOVIO (selinexor) n'est donc pas considéré comme un CCP de BLENREP à ce jour.

A noter que les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des études cliniques d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute<sup>15,16,17</sup>. Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est désormais plus citée dans les recommandations internationales (ESMO 2017 et NCCN 2020) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

#### ► Conclusion

**En dehors des soins de support, il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents à BLENREP.**

<sup>15</sup> IMNOVID. Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2014

<sup>16</sup> Richardson P, Sonneveld P, Schuster M et al. Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007; 110: 3557-60.

<sup>17</sup> Weber D, Dimopoulos M, Chen C et al. Lénalidomide plus dexaméthasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 ; 357 :2133-42.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne		NA
Pays-Bas		NA
Belgique		NA
Espagne		NA
Italie		NA

**Etats-Unis** : la spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) dispose d'une AMM depuis août 2020 dans l'indication "Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 4 prior therapies including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent".

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de BLENREP (belantamab mafodotin) repose sur une étude clinique de phase 2 (DREAMM-2<sup>18</sup>) randomisée, ouverte, non contrôlée, en groupes parallèles, ayant évalué 2 posologies de belantamab mafodotin (2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg – présentation en solution congelée). Elle a été réalisée chez 196 patients ayant un myélome multiple en rechute après au moins 3 lignes de traitement antérieures, dont un anticorps monoclonal anti-CD38 et réfractaires à au moins un agent immunomodulateur (IMiD) et un inhibiteur du protéasome (IP). Une cohorte indépendante de patients au sein de l'étude DREAMM-2 a reçu une présentation de belantamab mafodotin en poudre lyophilisée à la posologie de 3,4 mg/kg. L'objectif principal de l'étude DREAMM-2 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de belantamab mafodotin.

La présentation retenue par l'AMM a été la forme poudre lyophilisée et la posologie recommandée dans l'AMM est de 2,5 mg/kg.

En France, des ATU nominatives ont été délivrées pour belantamab mafodotin entre le 10 octobre 2019 et le 27 avril 2020 dans l'indication « traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Puis belantamab mafodotin a fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis le 27 avril 2020 dans cette même indication (cf. chapitre Données d'utilisation).

Le laboratoire a également déposé une étude de phase I de recherche de dose (DREAMM-1) qui ne sera pas détaillée car elle a inclus en majorité des patients traités à une posologie différente de celle retenue dans l'AMM (patients traités à la posologie de 3,4 mg/kg dans la phase d'expansion de l'étude)<sup>19</sup>. A noter qu'à la suite de l'étude DREAMM-1, deux posologies ont été retenues pour être évaluées dans l'étude DREAMM-2 : 2,5 mg/kg et 3,4 mg/kg, cependant seule la posologie de 2,5 mg/kg est recommandée par l'AMM.

<sup>18</sup> Lonial S et al. Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2020;21(2):207-221.

<sup>19</sup> Trudel S et al. Antibody-drug conjugate GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study.

Enfin, le laboratoire a déposé les résultats de deux comparaisons indirectes :

- une comparaison indirecte de type MAIC de belantamab mafodotin versus selinexor plus dexaméthasone utilisant des données publiées de l'étude STORM ayant évalué le selinexor<sup>20</sup> et,
- une comparaison indirecte en réseau de belantamab mafodotin utilisant les données de selinexor plus dexaméthasone ainsi que les données dans une sous-population de l'étude observationnelle américaine MAMMOTH ayant inclus des patients réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38 et recevant un traitement ultérieur (abstract non publié).

Selinexor est un produit en cours d'évaluation européenne pour l'obtention d'une AMM et actuellement disponible en ATU nominative, qui n'est pas considéré comme un CCP (cf. chapitre 05), par conséquent ces comparaisons indirectes ne seront pas détaillées.

## 07.1 Efficacité

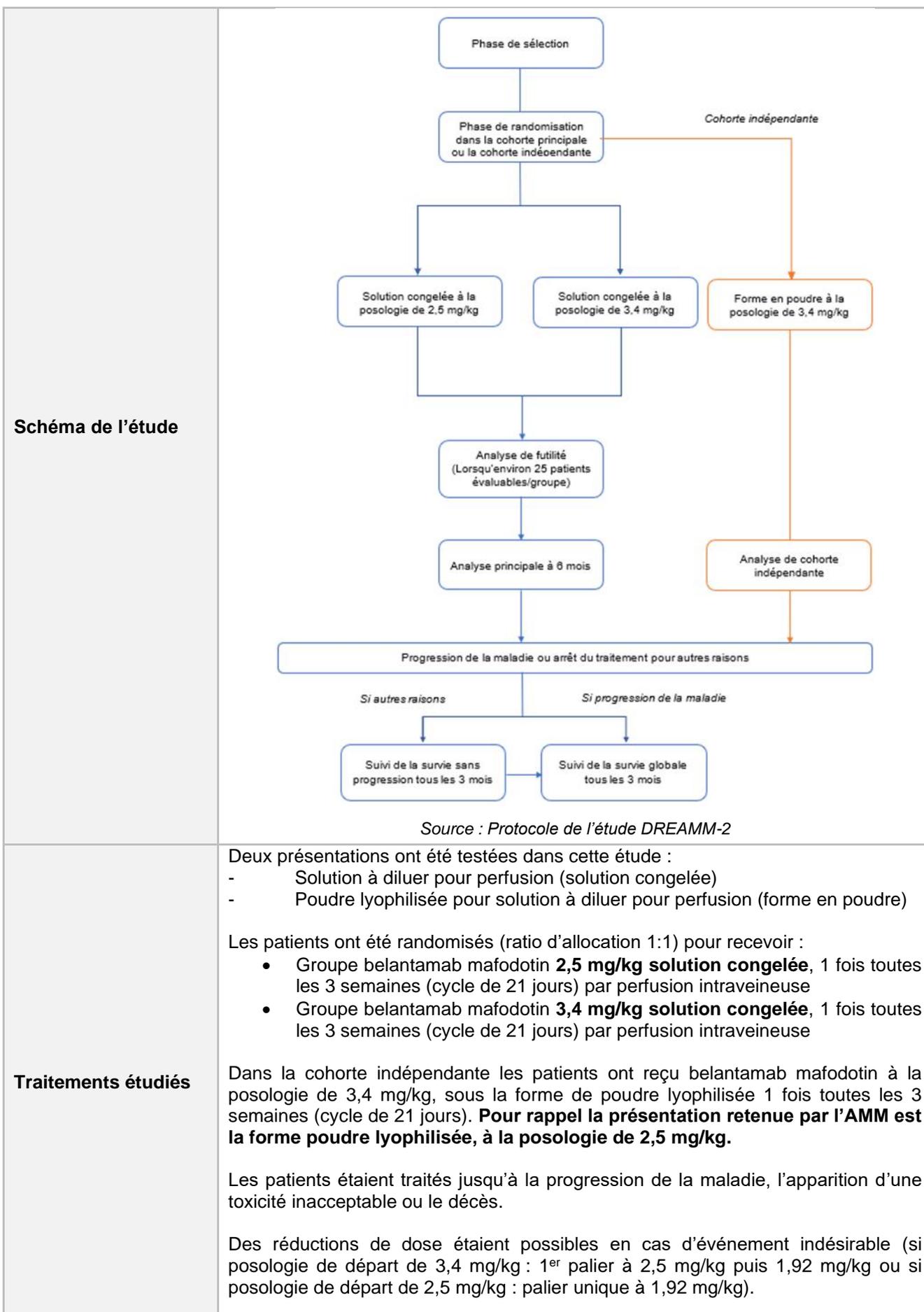
### 7.1.1 Etude DREAMM-2

Référence	Lonial S et al. Belantamab Mafodotin for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-2): A Two-Arm, Randomised, Open-Label, Phase 2 Study. <i>Lancet Oncol</i> 2020 ; 21(2) : 207-221.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03525678
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de belantamab mafodotin à deux dosages (2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg).
Type de l'étude	Étude de phase 2, randomisée, ouverte, non contrôlée, en groupes parallèles, multicentrique, ayant évalué deux posologies de belantamab mafodotin forme solution congelée (2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg), stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre de lignes de traitement antérieurs (<math>\leq 4</math> ou <math>&gt; 4</math>),</li> <li>- le risque cytogénétique (haut risque : t(4:14), t(14:16) et del17p13 et non haut risque : autres).</li> </ul> <p>Une cohorte indépendante de patients recevant la forme en poudre lyophilisée à la posologie de 3,4 mg/kg était également prévue au protocole. Le recrutement des patients dans cette cohorte a débuté lorsque le recrutement pour la partie randomisée a été terminé.</p>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 18/06/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21/06/2019 Etude conduite dans 58 centres dans 8 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 30 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus</li> <li>- Score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) compris entre 0 et 2</li> <li>- Patients avec un diagnostic confirmé histologiquement ou cytologiquement de myélome multiple (MM), tel que défini selon le groupe de travail international sur le myélome (IMWG 2014) et : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Qui ont reçu une greffe de cellules souches il y a plus de 100 jours avant l'inclusion ou sont considérés comme non éligibles à une greffe</li> <li>o Qui ont rechuté après au moins 3 lignes de traitement anti-myélome antérieures dont un anticorps monoclonal anti-CD38 (par exemple le daratumumab) seul ou en association et réfractaire à un immunomodulateur (par ex, lénalidomide ou pomalidomide) et à un inhibiteur du protéasome (par exemple, le bortézomib, l'ixazomib ou le carfilzomib)<sup>21</sup></li> </ul> </li> <li>- Patients avec une maladie mesurable par au moins un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Protéine M sérique <math>\geq 0,5</math> g/dL (<math>\geq 5</math> g/L)</li> </ul> </li> </ul>

<sup>20</sup> Chari A et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019;381(8):727-738

<sup>21</sup> Les patients réfractaires ont été définis comme des patients non répondeurs (absence d'atteinte à minima d'une réponse minimale ou progression sous traitement) ou ayant progressé dans les 60 jours après le dernier traitement

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protéine M urinaire <math>\geq 200</math> mg/24h</li> <li>○ Chaines légères libres (FLC) sériques : taux de FLC impliquées <math>\geq 100</math> mg/L et un rapport anormal de chaines légères libres sériques (<math>&lt; 0,26</math> ou <math>&gt; 1,65</math>)</li> <li>- Fonctions d'organes adéquates définies pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Un taux de neutrophiles <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>, un taux d'hémoglobine <math>\geq 8,0</math> g/dL et une numération plaquettaire <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></li> <li>○ Un taux de bilirubine totale <math>\leq 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale et un taux d'alanine aminotransférase <math>\leq 2,5</math> fois la limite supérieure de la normale</li> <li>○ Un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) <math>\geq 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et un ratio albumine/créatinine <math>&lt; 500</math> mg/g (56 mg/mmol)</li> <li>○ Une fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>\geq 45\%</math></li> </ul> </li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement systémique anti-myélome dans un délai <math>\leq 14</math> jours ou de 5 demi-vies ou plasmaphérèse dans les 7 jours précédents la première dose de belantamab mafodotin</li> <li>- Traitement systémique par des corticoïdes à fortes doses (équivalent à au moins 60 mg de prednisone quotidiennement pendant 4 jours ou plus) au cours des 14 derniers jours, qu'il soit administré pour traiter le myélome multiple ou non</li> <li>- Amyloïdose symptomatique, syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale et anomalies cutanées), leucémie à plasmocytes active au moment de l'inclusion</li> <li>- Greffe de cellules souches allogéniques antérieure</li> <li>- Maladie épithéliale cornéenne actuelle, à l'exception d'une kératopathie ponctuée légère</li> <li>- Hémorragie interne ou muqueuse active</li> <li>- Présence d'une affection rénale active</li> <li>- Maladie hépatique ou biliaire instable définie par la présence d'ascite, d'encéphalopathie, de coagulopathie, d'hypoalbuminémie, de varices œsophagiennes ou gastriques, d'ictère persistant ou de cirrhose</li> <li>- Tumeur maligne autres que la maladie étudiée</li> <li>- Risque cardiovasculaire défini comme : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Un intervalle QTcF <math>\geq 480</math> msec,</li> <li>○ Une arythmie non contrôlée (bloc auriculo-ventriculaire (AV) de second ou troisième degré),</li> <li>○ Un antécédent d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu (incluant un angor instable), d'angioplastie coronaire, de pose de stents ou de pontage coronaire dans les 6 mois précédant la sélection,</li> <li>○ Une insuffisance cardiaque de classe III ou IV,</li> <li>○ Une hypertension non contrôlée.</li> </ul> </li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes</li> <li>- Infection active nécessitant un traitement antibiotique, antiviral ou antifongique</li> <li>- Infection au VIH connue</li> <li>- Présence de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), ou d'anticorps anti HBc (HBcAb) à la sélection ou dans les 3 mois précédant la première dose du traitement à l'étude</li> <li>- Résultat positif du test de détection des anticorps de l'hépatite C ou du test de détection de l'ARN de l'hépatite C à la sélection dans les 3 mois précédant la première dose du traitement à l'étude</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation</b>	Aucun



	<p><u>Traitements concomitants</u> : les patients pouvaient recevoir des traitements de supports éventuels pendant la durée de l'étude tels que : des transfusions de produits sanguins, des facteurs de croissance et des traitements antibiotiques, antiémétiques, anti diarrhéiques et analgésiques.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Taux de réponse globale (TRG), évalué par un comité de revue indépendant (CRI),</b> et défini par la proportion de patients ayant une réponse partielle confirmée (RP) ou meilleure, c'est-à-dire une très bonne réponse partielle (TBRP), une réponse complète (RC) ou une réponse complète stringente (RCs), selon les critères de réponse de 2016 du groupe de travail international sur le myélome multiple (IMWG)<sup>22</sup> (population ITT).</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p>Huit critères de jugement secondaires ont été prévus au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse globale (TRG), évalué par les investigateurs,</b> défini par la proportion de patients avec une réponse partielle (RP) confirmée, ou meilleure (selon la même définition que celle du critère de jugement principal).</li> <li>- <b>Taux de bénéfice clinique</b> défini par la proportion de patients ayant une réponse minimale (RM) confirmée ou meilleure.</li> <li>- <b>Durée de la réponse globale</b> définie par le délai entre la première preuve documentée de réponse partielle (RP) ou meilleure et la date de la progression de la maladie (PD), ou le décès dû à la progression de la maladie chez les patients atteignant une réponse globale (réponse partielle confirmée ou meilleure).</li> <li>- <b>Délai de la réponse</b> défini par le temps entre la date de randomisation et la date de première preuve documentée de réponse (réponse partielle confirmée ou meilleure).</li> <li>- <b>Survie sans progression, évaluée par les investigateurs et par le CRI,</b> définie par le temps entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.</li> <li>- <b>Délai de progression</b> défini par le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès dû à la progression de la maladie.</li> <li>- <b>Survie globale</b> définie par le temps entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.</li> <li>- <b>Qualité de vie liée à la santé</b> mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30<sup>23</sup> et l'EORTC QLQ-MY20<sup>24</sup>.</li> </ul> <p>Parmi les quatre autres critères de jugement exploratoires, un a été jugé d'intérêt :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative,</b> défini comme : le pourcentage de participants dont la MRD est négative par séquençage de nouvelle génération (NGS au seuil de 10<sup>-5</sup>).</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le taux de réponse attendu dans les deux groupes belantamab mafodotin était d'au minimum 33%. Environ 65 patients étaient nécessaires à inclure dans chaque groupe pour tester une hypothèse nulle d'un TRG ≤ 15% (comparaison historique basé notamment sur des résultats obtenus avec carfilzomib en monothérapie chez des patients ayant reçu 5 lignes de traitement antérieures<sup>25</sup> et avec pomalidomide plus dexaméthasone (PomDex) chez des patients ayant reçu en médiane 5 lignes</p>

<sup>22</sup> Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016 ; 17: e328–46

<sup>23</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;

- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;

- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

<sup>24</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-MY20 est un module complémentaire du questionnaire EORTC QLQ-C30 spécifiquement développé pour évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de myélome multiple. Il contient 20 questions supplémentaires divisées en 4 domaines : les symptômes de la maladie, les événements indésirables du traitement, les perspectives futures, l'image du corps.

<sup>25</sup> Hajek R, Masszi T, Petrucci MT et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017; 31: 107-14

	<p>de traitement antérieures – étude MM002<sup>26</sup>), avec un risque alpha unilatéral de 1,23 % et une puissance de 86,90 %.</p> <p>Au final, un nombre plus important de patients a été randomisé (100 dans chaque groupe). Avec un nombre de 100 patients dans chaque groupe, l'hypothèse nulle H0 pouvait être rejetée si la borne inférieure de l'IC 97,5% était supérieure à 15%, avec un risque alpha unilatéral de 0,97 % et une puissance de 92,38 %.</p> <p>La taille de l'échantillon pour la cohorte indépendante recevant la forme en poudre lyophilisée (n = 25 patients) a été décidée sur des considérations de faisabilité.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>L'analyse principale était prévue 6 mois après l'inclusion du dernier patient dans les groupes recevant la solution congelée. Une analyse de futilité du critère de jugement principal était prévue lorsque 25 patients environ (soit environ 38% des informations) étaient évaluables dans chaque groupe. Chaque groupe devait être analysé séparément et aucune comparaison statistique entre les deux groupes n'était prévu. Pour l'analyse du critère de jugement principal, le TRG était donné avec un intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Les critères de jugement secondaires, hormis le taux de bénéfice clinique, étaient analysés à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier.</p> <p>L'analyse finale de l'étude était prévue lorsque 60% des patients serait décédés ou sortis de l'étude ou perdus de vue.</p> <p><u>Principales populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population ITT (intention de traiter) : patients randomisés pour recevoir la solution congelée, qu'ils aient reçu le traitement ou non</li> <li>- Population d'efficacité : 130 premiers patients randomisés pour recevoir la solution congelée, qu'ils aient reçu le traitement ou non</li> <li>- Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement de la solution congelée</li> <li>- Population totale : population ITT et population « lyophilisée »</li> <li>- Population de tolérance totale : patients ayant reçu au moins une dose de traitement en solution congelée ou en poudre lyophilisée</li> </ul> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amendement en date du 02/04/2018 : ajout d'un groupe évaluant le belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg, en plus de la posologie de 3,4 mg/kg et passage à un schéma randomisé. Ajout d'une cohorte additionnelle indépendante évaluant la forme lyophilisée à 3,4 mg/kg.</li> <li>- Amendement en date du 17/12/2018 : Précision sur le fait que la cohorte indépendante recevant la poudre lyophilisée sera évaluée séparément des cohortes recevant la solution congelée</li> </ul>

## Résultats :

### ► **Effectifs**

Au total, 196 patients ont été randomisés dans l'étude : 97 patients dans le groupe 2,5 mg/kg (posologie validée par l'AMM) et 99 patients dans le groupe 3,4 mg/kg. Deux patients dans le groupe 2,5 mg/kg ont été randomisés dans l'étude mais n'ont reçu aucune dose du traitement de l'étude. Dans le groupe 2,5 mg/kg, à la date de l'analyse principale du 21 juin 2019, 22/95 patients (23%) étaient toujours sous traitement. La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (pour 62 % des patients).

<sup>26</sup> Richardson PG, Siegel DS, Vij R et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014; 123:1826-32

**Tableau 1. Effectifs dans l'étude DREAMM-2 (population de tolérance – analyse principale du 21 juin 2019)**

	Belantamab mafodotin	
	Groupe 2,5 mg/kg (N=95*)	Groupe 3,4 mg/kg (N=99)
<b>Statut du traitement, n (%)</b>		
En cours	22 (23)	25 (25)
Arrêt du traitement	73 (77)	74 (75)
<b>Raison de l'arrêt du traitement</b>		
Progression de la maladie	59 (62)	56 (57)
Évènements indésirables	7 (7)	10 (10)
Manque d'efficacité	1 (1)	1 (1)
Perdu de vue	1 (1)	0
Décision du médecin	4 (4)	4 (4)
Retrait du patient	1 (1)	3 (3)

\*S'agissant de la population de tolérance, deux patients dans le groupe 2,5 mg/kg ont été randomisés dans l'étude mais n'ont reçu aucune dose du traitement de l'étude ; ces patients ont été exclus de la population de tolérance.

Des déviations majeures au protocole liées aux critères d'inclusion ou de non-inclusion ont été rapportées pour 11/196 patients (6%), notamment 5 patients avec antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), ou anticorps anti HBc (HBcAb) à la sélection ou dans les 3 mois précédant la première dose du traitement à l'étude (critère de non-inclusion).

#### ► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients de l'étude DREAMM-2 étaient âgés de 65 à 67 ans en médiane, avec un score ISS<sup>27</sup> à l'inclusion de II ou III pour environ 80% d'entre eux. Ils avaient reçu en médiane 6 à 7 lignes de traitement antérieures, la majorité (92 à 95%) ayant reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM). Tous les patients étaient réfractaires à la fois à un immunomodulateur (IMiD) et à un inhibiteur du protéasome (IP) et la quasi-totalité des patients étaient réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38, principalement le daratumumab (93% à 100% selon le groupe).

<sup>27</sup> ISS (International Staging System) : Stade I = bêta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique > 35 g/L / Stade II = bêta2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 35 g/l ou bêta2-microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L / Stade III = bêta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/L

**Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude DREAMM-2 (population ITT)**

	Belantamab mafodotin Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	Belantamab mafodotin Groupe 3,4 mg/kg (N = 99)
<b>Age, ans</b>		
Moyenne (écart-type)	64,1 (10,01)	66,0 (9,09)
Médiane (min ; max)	65,0 (39 ; 85)	67,0 (34 ; 84)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>		
18 à < 65 ans	45 (46)	36 (36)
65 à < 75 ans	39 (40)	46 (46)
≥ 75 ans	13 (13)	17 (17)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Masculin	51 (53)	56 (57)
<b>Stade ISS à l'inclusion</b>		
I	21 (22)	18 (18)
II	33 (34)	51 (52)
III	42 (43)	30 (30)
Manquant	1 (1)	0
<b>Type de myélome multiple, n (%)</b>		
Non sécrétant	0	0
Sécrétant	97 (100)	99 (100)
<b>Type de chaîne, n (%)</b>		
Chaîne légère Kappa	54 (56)	64 (65)
Chaîne légère Lambda	36 (37)	29 (29)
Manquant	7 (7)	6 (6)
<b>Maladie extra-médullaire, n (%)</b>		
Oui	22 (23)	18 (18)
Non	75 (77)	81 (82)
<b>Présence de lésions osseuses, n (%)</b>		
Oui	69 (71)	75 (76)
Non	28 (29)	24 (24)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieures, n (%)</b>		
Médiane (min ; max)	7 (3 ; 21)	6 (3 ; 21)
3	5 (5)	8 (8)
4	11 (11)	9 (9)
5	17 (18)	14 (14)
6	14 (14)	21 (21)
7	19 (20)	17 (17)
8	14 (14)	11 (11)
9	6 (6)	5 (5)
10	5 (5)	5 (5)
Plus de 10	6 (6)	9 (9)
<b>Anomalies cytogénétiques, n (%)</b>		
De haut risque (17p13del, t(4;14) et t(14;16))	26 (27)	32 (32)
Autres (non haut risque, manquant ou non évaluable)	71 (73)	67 (68)
<b>Insuffisance rénale en débit de filtration glomérulaire (ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup>)</b>		
Normal (≥90)	19 (20)	17 (17)
Légère (≥60 à <90)	48 (49)	52 (52)
Modérée (≥30 à <60)	24 (25)	22 (22)
Sévère (≥15 à <30)	2 (2)	5 (5)
<b>Score de performance ECOG, n (%)</b>		
0	32 (33)	25 (26)
1	48 (50)	65 (66)
2	16 (17)	8 (8)

**Tableau 3. Traitements antérieurs reçus**

	Belantamab mafodotin	
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	Groupe 3,4 mg/kg (N = 99)
<b>Inhibiteurs du protéasome</b>		
Bortézomib	95 (98)	97 (98)
Carfilzomib	74 (76)	64 (65)
Ixazomib	22 (23)	23 (23)
<b>Immunomodulateur</b>		
Lénalidomide	97 (100)	99 (100)
Pomalidomide	89 (92)	84 (85)
Thalidomide	29 (30)	39 (39)
<b>Anticorps monoclonal</b>		
Daratumumab	97 (100)	96 (97)
Elotuzumab	15 (15)	13 (13)
Isatuximab	3 (3)	2 (2)
<b>Autres traitements</b>		
Chimiothérapie	92 (95)	95 (96)
Grefe de cellules souches	73 (75)	86 (87)

**Tableau 4. Traitements antérieurs reçus et auxquels les patients étaient réfractaires**

	Belantamab mafodotin	
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	Groupe 3,4 mg/kg (N = 99)
<b>Inhibiteurs du protéasome</b>		
Bortézomib	74 (76)	74 (75)
Carfilzomib	63 (65)	57 (58)
Ixazomib	21 (22)	21 (21)
<b>Immunomodulateur</b>		
Lénalidomide	87 (90)	88 (89)
Pomalidomide	84 (87)	77 (78)
Thalidomide	13 (13)	18 (18)
<b>Réfractaires à la fois à un IP et à un IMID<sup>a</sup></b>	<b>93 (96)</b>	<b>98 (99)</b>
<b>Anticorps monoclonal</b>		
Daratumumab	97 (100)	91 (92)
Elotuzumab	13 (13)	10 (10)
Isatuximab	3 (3)	1 (1)
<b>Réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38 (daratumumab ou isatuximab)</b>	<b>97 (100)</b>	<b>92 (93)</b>

a tous les patients étaient réfractaires à un IMID et à un IP (erreur de classification par les investigateurs pour 4 patients du groupe 2,5 mg/kg et 1 patient du groupe 3,4 mg/kg)

**► Critères de jugement principal (taux de réponse globale évalué par le comité de revue indépendant - CRI), population ITT**

Lors de l'analyse principale prévue au protocole après un suivi médian de 6,3 à 6,9 mois (en date du 21 juin 2019), le taux de réponse globale évalué par le CRI a été de 31% (IC97,5% [20,8 ; 42,6]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg (posologie retenue par l'AMM) et de 34% (IC97,5% [23,9 ; 46,0]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 3,4 mg/kg. Parmi les patients répondeurs dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, la majorité avait une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle (27/30 patients) et 3/30 patients avaient une RC ou RC stringente.

Une analyse supplémentaire après un suivi médian de 13 mois (en date du 31 janvier 2020) a également été fournie par le laboratoire. Dans le groupe 2,5 mg/kg, à 13 mois de suivi, 10/95 patients (11%) étaient toujours sous traitement. La principale raison d'arrêt du traitement était la progression de la maladie (pour 73 % des patients). Cf. Tableau 5.

**Tableau 5. Taux de réponse globale, évalué par le CRI (population ITT)**

	Belantamab mafodotin	Belantamab mafodotin
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	Groupe 3,4 mg/kg (N = 99)
	Forme congelée	Forme congelée
<b>Analyse principale du 21 juin 2019 avec un suivi médian de 6 mois</b>		
<b>Taux de réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)</b>	<b>30 (31)</b>	<b>34 (34)</b>
<b>IC 97,5%</b>	<b>[20,8 ; 42,6]</b>	<b>[23,9 ; 46,0]</b>
Réponse complète stringente (RCs)	2 (2)	3 (3)
Réponse complète (RC)	1 (1)	0 (0)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	15 (15)	17 (17)
Réponse partielle (RP)	12 (12)	14 (14)
Réponse minimale (RM)	3 (3)	5 (5)
Maladie stable	30 (31)	23 (23)
Progression de la maladie	27 (28)	26 (26)
Non évaluable	7 (7)	11 (11)
<b>Analyse de suivi du 31 janvier 2020 avec un suivi médian de 13 mois</b>		
<b>Taux de réponse globale (RCs + RC + TBRP + RP), n (%)</b>	<b>31 (32)</b>	<b>35 (35)</b>
<b>IC 97,5%</b>	<b>[21,7 ; 43,6]</b>	<b>[24,8 ; 47,0]</b>
Réponse complète stringente (RCs)	2 (2)	2 (2)
Réponse complète (RC)	5 (5)	3 (3)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	11 (11)	18 (18)
Réponse partielle (RP)	13 (13)	12 (12)
Réponse minimale (RM)	4 (4)	5 (5)
Maladie stable	27 (28)	22 (22)
Progression de la maladie	29 (30)	29 (29)
Non évaluable	6 (6)	8 (8)

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception du sous-groupe des patients ayant une maladie extra-médullaire (cf. annexes). A noter que le seuil retenu pour l'analyse en sous-groupe selon le nombre de lignes de traitement antérieures reçues était  $> 4$  ou  $\leq 4$  (et non  $> 3$  ou  $\leq 3$  correspondant au seuil retenu dans l'AMM). Le nombre de patients ayant reçu 3 lignes de traitement antérieures est par ailleurs limité ( $n = 5$  dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg), la majorité des patients ayant reçu plus de 3 lignes de traitement antérieures.

#### ► Critères de jugement secondaires

- **Taux de réponse globale (TRG), évalué par les investigateurs** : lors de l'analyse principale du 21 juin 2019, il a été de 30 % (IC97,5% [19,9 ; 41,5]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et 31% (IC97,5% [21,2 ; 42,8]) dans le groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg.
- **Taux de bénéfice clinique, évalué par le CRI (RCs + RC + TBRP + RP + RM)** : lors de l'analyse principale du 21 juin 2019, il a été de 34 % (IC97,5% [23,5 ; 45,8]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et 39% (IC97,5% [28,5 ; 51,1]) dans le groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg.
- **Durée de la réponse globale** : lors de l'analyse principale du 21 juin 2019, la durée médiane de réponse n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, après un suivi médian de 13 mois, la durée médiane de la réponse a été de 11 mois dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.
- **Délai de réponse** : le délai médian de réponse a été de 1,4 mois (IC95% [1,0 ; 1,6]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et de 1,4 mois (IC95% [0,9 ; 2,1]) dans le groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg.
- **Survie sans progression (SSP)** :

**Tableau 6. Survie sans progression, évaluée par le CRI (population ITT)**

	Belantamab mafodotin	Belantamab mafodotin
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97) Forme congelée	Groupe 3,4 mg/kg (N = 99) Forme congelée
<b>Analyse principale du 21 juin 2019 avec un suivi médian de 6 mois</b>		
Nombre de patients (%)		
Avec un événement	56 (58)	55 (56)
- <i>Progression de la maladie</i>	50 (52)	47 (47)
- <i>Décès</i>	6 (6)	8 (8)
Censurés	41 (42)	44 (44)
Médiane, mois (IC95%)	<b>2,9</b> [2,1 ; 3,7]	4,9 [2,3 ; 6,2]
<b>Analyse de suivi du 31 janvier 2020 avec un suivi médian de 13 mois</b>		
Nombre de patients (%)		
Avec un événement	69 (71)	69 (70)
- <i>Progression de la maladie</i>	64 (66)	60 (61)
- <i>Décès</i>	5 (5)	9 (9)
Censurés	28 (29)	30 (30)
Médiane, mois (IC95%)	<b>2,8</b> [1,6 ; 3,6]	3,9 [2,0 ; 5,8]

- **Survie globale (SG)** : les données de survie globale n'étaient pas matures aussi bien lors de l'analyse principale que lors de l'analyse de suivi (moins de 60% des patients décédés à la dernière analyse). Les estimations doivent être considérées avec précaution en raison du nombre de patients censurés avec un suivi encore en cours.

**Tableau 7. Survie globale (population ITT)**

	Belantamab mafodotin	Belantamab mafodotin
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97) Forme congelée	Groupe 3,4 mg/kg (N = 99) Forme congelée
<b>Analyse principale du 21 juin 2019 avec un suivi médian de 6 mois</b>		
Nombre de décès, n (%)	32 (33)	31 (31)
Patients censurés, n (%)	65 (67)	68 (69)
Médiane, mois (IC95%)	<b>9,9</b> [8,9 ; non estimable]	9,7 [9,4 ; non estimable]
<b>Analyse de suivi du 31 janvier 2020 avec un suivi médian de 13 mois</b>		
Nombre de décès, n (%)	48 (49)	51 (52)
Patients censurés, n (%)	49 (51)	48 (48)
Médiane, mois (IC95%)	<b>13,7</b> [9,9 ; non estimable]	13,8 [10,0 ; non estimable]

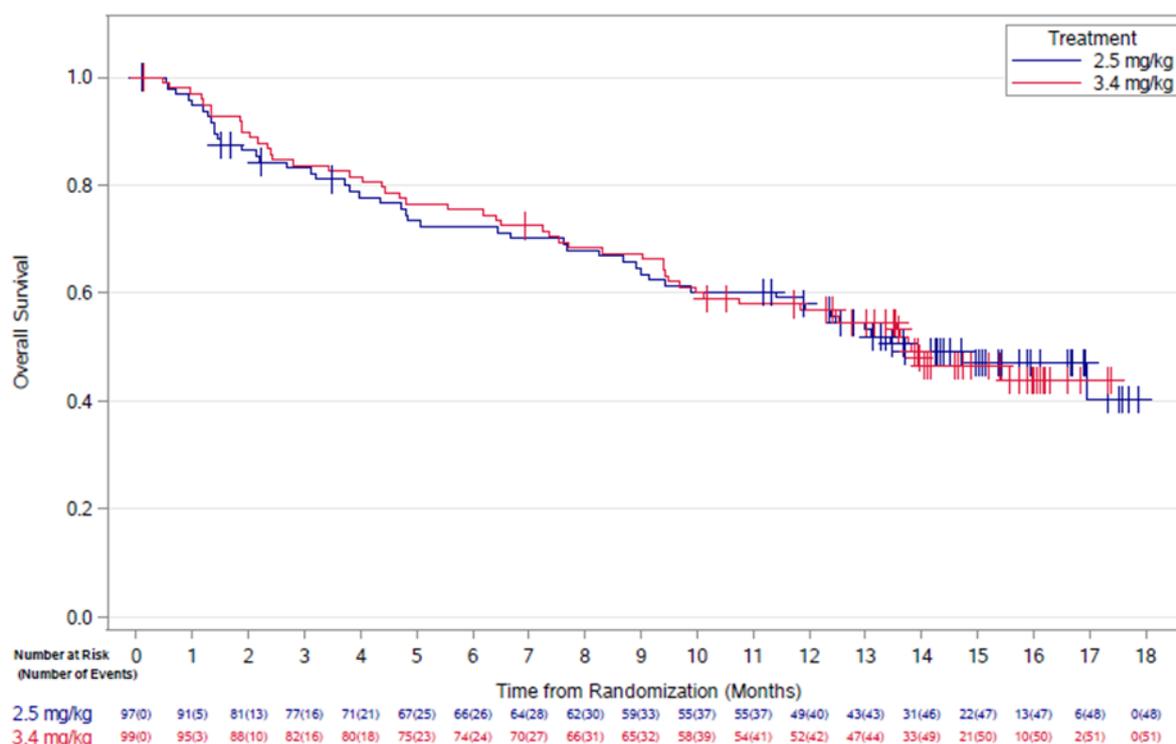


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (analyse du 31 janvier 2020 - population ITT)

- **Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative** : des données parcellaires sont disponibles pour 20 patients ayant eu une réponse complète, une réponse complète stringente ou une très bonne réponse partielle. Une maladie résiduelle minimale négative a été retrouvée chez 4/11 patients dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et 3/9 patients dans le groupe belantamab mafodotin 3,4mg/kg.

Dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, 38/97 patients (39%) ont reçu un traitement pour leur myélome multiple après progression (et 26/99 patients (26%) dans le groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg), il s'agissait principalement de dexaméthasone (analyse du 31 janvier 2020 - cf. tableau 8).

Tableau 8. Traitements reçus après progression par plus de 5% des patients dans l'étude DREAMM-2 (analyse du 31 janvier 2020 – population ITT)

	Belantamab mafodotin Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	Belantamab mafodotin Groupe 3,4 mg/kg (N = 99)
<b>Dexaméthasone</b>	<b>27 (28)</b>	<b>22 (22)</b>
Carfilzomib	15 (15)	13 (13)
Cyclophosphamide	12 (12)	10 (10)
Bortézomib	11 (11)	9 (9)
Pomalidomide	9 (9)	8 (8)
Doxorubicine	5 (5)	6 (6)
Lénalidomide	6 (6)	6 (6)
Daratumumab	8 (8)	5 (5)
Melphalan	5 (5)	5 (5)

### ► **Autres données présentées à titre informatif : résultats obtenus dans la cohorte de patients traités avec la forme lyophilisée (présentation retenue par l'AMM) mais à une posologie non retenue par l'AMM (3,4 mg/kg)**

Un total de 25 patients a été inclus dans la cohorte indépendante pour recevoir la forme en poudre lyophilisée à 3,4 mg/kg (le traitement n'a pas été administré pour 1 des 25 patients).

Les caractéristiques des patients dans la cohorte ayant reçu la forme en poudre lyophilisée étaient similaires aux caractéristiques des patients ayant reçu la solution congelée, cependant ils avaient reçu en médiane 5 lignes de traitement antérieures (comparé à 6 pour le groupe 3,4 mg/kg forme solution congelée, cf. plus haut). La majorité (84%) avait reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM).

Lors de l'analyse principale du 21 juin 2019, après une durée médiane de suivi de 5,3 mois, le taux de réponse globale évalué par le CRI a été de 48% (IC97,5% [25,5 ; 71,1]) dans la cohorte de patients traités par belantamab mafodotin poudre lyophilisée à la posologie de 3,4 mg/kg. Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, après un suivi médian de 13 mois, le taux de réponse globale évalué par le CRI a été de 52% (IC97,5% [28,9 ; 74,5]). Lors de l'analyse principale du 21 juin 2019, la médiane de SSP n'a pas été atteinte et lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020 la médiane de SSP a été de 5,7 mois (IC95% [2,2 ; 9,7]). Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, les données de survie globale n'étaient pas matures et la médiane de survie globale n'était pas atteinte (10/25 patients étaient décédés et 15/25 étaient toujours en cours de suivi).

## **07.2 Qualité de vie**

La qualité de vie des patients (évaluée à l'aide de deux questionnaires : EORTC-QLQ C30 et EORTC-QLQ MY20) a été un critère exploratoire dans l'étude non comparative DREAMM-2. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## **07.3 Tolérance**

### **7.3.1 Données issues de l'étude clinique DREAMM-2**

#### ► **Patients traités par belantamab mafodotin forme solution congelée (partie randomisée)**

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse de suivi (au 31 janvier 2020), après un suivi médian de 13 mois. Au total, au 31/01/2020, 194 patients ont reçu au moins une dose de traitement par belantamab mafodotin forme solution congelée au cours de la phase initiale et ont constitué la population de tolérance (n = 95 patients du groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et n = 99 patients du groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg groupe placebo).

La durée médiane d'exposition au belantamab mafodotin a été de 3,0 cycles (min ; max : 1 ; 17) dans les deux groupes. La dose-intensité a été en médiane de 2,4 mg/kg/3 semaines (min ; max : 0,5 ; 2,6) dans le groupe 2,5 mg/kg et 2,9 mg/kg/3 semaines (min ; max : 0,8 ; 3,7) dans le groupe 3,4 mg/kg.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 98% (93/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 100% (99/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 25\%$ ) lors du traitement par belantamab mafodotin ont été : les kératopathies (71% dans le groupe 2,5 mg/kg et 75% dans le groupe 3,4 mg/kg), les thrombopénies (24% et 46%), les anémies (27% et 38%), les nausées (25% et 32%), la fatigue (16% et 27%), la vision floue (22% et 27%) et la fièvre (23% et 25%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 83% dans les deux groupes. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment : thrombopénies (19% dans le groupe 2,5 mg/kg et 29% dans le groupe 3,4 mg/kg), anémies (21% et 27%) et kératopathies (29% et 24 %). L'incidence des EI graves a été de 42% dans le groupe 2,5 mg/kg et 47% dans le groupe 3,4 mg/kg.

Une interruption ou un report du traitement ont aussi été rapportés chez 54% (51/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 62% (61/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg, principalement en raison d'une kératopathie (47 % des patients du groupe 2,5 mg/kg et 49 % des patients du groupe 3,4 mg/kg). Une diminution de la posologie a été nécessaire chez 35% (33/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 44% (43/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg, principalement en raison d'une kératopathie (27 % des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 30 % des patients dans le groupe 3,4 mg/kg). L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 9% (9/95) dans le groupe 2,5 mg/kg par rapport à 12% (12/99) dans le groupe 3,4 mg/kg.

Au total 3 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI grave survenu pendant le traitement. Les EI graves rapportés ont été un sepsis (dans le groupe 2,5 mg/kg), une lymphohistiocytose hémophagocytaire associée à une infection virale grave (groupe 3,4 mg/kg) et une thrombopénie associée à une hémorragie cérébrale (groupe 3,4 mg/kg).

Globalement les données ont suggéré que le profil de tolérance est plus défavorable à la posologie 3,4 mg/kg (posologie non retenue par l'AMM).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Événements cornéens : les EI cornéens les plus fréquemment rapportés étaient la kératopathie observée à l'examen ophtalmologique à la lampe à fente et les symptômes rapportés par les patients : vision floue, sécheresse oculaire, photophobie et la baisse de l'acuité visuelle évaluée à l'examen ophtalmologique. En particulier une kératopathie a été rapportée chez 67/95 patients (71% des patients), de grade 3 ou 4 chez 29/95 patients (30%) dans le groupe 2,5 mg/kg, dont un cas d'ulcère cornéen (kératite ulcéreuse). Une interruption et un décalage du traitement voire une réduction de la posologie étaient prévus au protocole en cas de kératopathie, avec administration de larmes artificielles. Le délai médian d'apparition des kératopathies était de 28 jours dans le groupe 2,5 mg/kg. Au 31/01/2020, pour 39/67 patients (58%), l'événement de kératopathie était résolu (ou en cours de résolution). Pour 18/67 patients dont l'événement n'était pas résolu, l'évolution de la kératopathie ne pourra pas être déterminée car les patients sont décédés, perdus de vue ou sortis de l'étude. Le délai médian jusqu'à résolution a été de 110 jours (min 10 – max 487). Le suivi reste en cours pour 10 patients. Une baisse de la vision (diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée – MVAC) inférieure à 20/50 sur l'échelle de Snellen, du meilleur œil, a été rapportée chez 17/95 patients (18 %) dans le groupe 2,5 mg/kg. Au 31/01/2020, 14/17 patients (82%) avaient récupéré de leur baisse de la vision.
- Réactions à la perfusion : un total de 20/95 patients (21 %) dans le groupe 2,5 mg/kg et de 16/99 patients (16 %) dans le groupe 3,4 mg/kg a eu une réaction à la perfusion. Les réactions à la perfusion ont été de grade 1 ou 2 pour 17/95 patients (18%) dans le groupe 2,5 mg/kg.

#### ► Patients traités par la forme solution lyophilisée à la posologie 3,4 mg/kg

La population de tolérance est constituée de 24 patients ayant reçu au moins une dose de belantamab mafodotin. Tous les patients (24/24) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 25\%$ ) lors du traitement par belantamab mafodotin ont été : les kératopathies (96%), la fatigue (46%), la vision floue (33%), les thrombopénies (33%), les anémies (25%) et les douleurs dorsales (25%). L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 88%. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment : thrombopénies (17%), anémies (17%) et kératopathies (8%). L'incidence des EI graves a été de 63%.

Une interruption ou un report du traitement ont aussi été rapportés chez 79% des patients principalement en raison d'une kératopathie (75%). Une diminution de la posologie a été nécessaire chez 58% des patients, principalement en raison d'une kératopathie (50%). L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 8%.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) – version 0.4

<b>Risques importants identifiés</b>	- Kératopathie au niveau de l'épithélium cornéen (observé à l'examen oculaire) avec ou sans modifications de l'acuité visuelle, vision floue ou sécheresse oculaire
<b>Risques importants potentiels</b>	- Néphrotoxicité* - Risque accru d'infections dues à l'immunosuppression et/ou de la neutropénie
<b>Informations manquantes</b>	- Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave - Sécurité des patients atteints d'insuffisance hépatique

\* basé sur les données de toxicologie non-clinique (source EPAR)

### 7.3.3 Données issues du RCP

#### « Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### *Effets indésirables cornéens*

Des effets indésirables cornéens ont été rapportés avec BLENREP. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une kératopathie ou des modifications de l'épithélium cornéen d'aspect microkystique (observées à l'examen oculaire) avec ou sans modification de l'acuité visuelle, une vision floue et des symptômes de sécheresse oculaire.

Les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire étaient plus susceptibles de présenter des modifications de l'épithélium cornéen. Les modifications de l'acuité visuelle peuvent être associées à des difficultés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

Des examens ophtalmologiques, incluant une évaluation de l'acuité visuelle et un examen à la lampe à fente, doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, avant la réalisation des 3 cycles suivants, et au cours du traitement comme cliniquement indiqué. Les patients doivent être incités à utiliser des larmes artificielles sans conservateur, au moins 4 fois par jour, pendant le traitement (voir rubrique 4.2). Les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact jusqu'à la fin du traitement.

Une adaptation posologique (report de l'administration et/ou diminution de la posologie), voire l'arrêt du traitement peut être nécessaire chez les patients présentant une kératopathie avec ou sans modifications de l'acuité visuelle en fonction de la sévérité des anomalies observées (voir Tableau 1).

Des cas d'ulcère cornéen (kératite ulcéreuse et infectieuse) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ceux-ci doivent faire l'objet d'une prise en charge rapide et adaptée par un ophtalmologue. Le traitement par BLENREP doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'ulcère cornéen.

##### *Thrombopénie*

Des événements thrombopéniques (thrombopénie et diminution du taux de plaquettes) ont été fréquemment rapportés dans l'étude 205678. La thrombopénie peut entraîner des saignements graves, y compris des hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes.

Une numération sanguine complète doit être réalisée au moment de l'instauration du traitement, puis contrôlée tout au long du traitement comme cliniquement indiqué. Les patients présentant une thrombopénie de grade 3 ou 4, ou les patients recevant un traitement anticoagulant concomitant peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente et doivent être pris en charge avec un report de l'administration ou une diminution de la posologie (voir Tableau 2). Un traitement de support (par exemple transfusion de plaquettes) doit être dispensé conformément à la pratique médicale courante. »

## 07.4 Données d'utilisation

Le premier rapport clinique d'ATU de cohorte est daté du 02/10/2020 et couvre la période du 27/04/2020 (début de l'ATU de cohorte) au 03/08/2020. Sur cette période d'environ 3 mois, 125 patients ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Par ailleurs, 130 patients avaient été traités dans le cadre d'ATU nominatives entre octobre 2019 et avril 2020. La forme solution congelée était la forme distribuée pour les ATU nominatives et la forme lyophilisée a été mise à disposition pour l'ATU de cohorte, en accord avec l'ANSM.

Le rapport présente uniquement les caractéristiques des patients inclus et aucun résultat d'efficacité ni de tolérance n'est disponible pour les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Les patients étaient âgés de 67,7 ans en médiane (versus 65 à 67 ans dans l'étude DREAMM-2), avec un score ISS à l'inclusion disponible pour 66/125 patients (53% des patients) et qui était de III pour 50/66 patients (76% des patients) versus 30 à 43% des patients dans l'étude DREAMM-2 (mais les données sont partielles car le calcul du score ISS n'était pas réalisé systématiquement à la rechute). Ils avaient reçu en médiane 6 lignes de traitement antérieures (min – max : 3 à 11 lignes), versus 6 à 7 lignes dans l'étude DREAMM-2, la majorité (87,2%) ayant reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM) versus 92 à 95% dans l'étude DREAMM-2. Près de 22% des patients avait une maladie associée à des anomalies cytogénétiques de haut risque. Les patients avaient un score ECOG supérieur ou égal à 1 pour près de 80% d'entre eux (versus 67% à 74% dans l'étude DREAMM-2). Les patients étaient triple réfractaires (réfractaires à un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38) dans 83,2% des cas. Au total, 86,4% des patients étaient réfractaires à l'anticorps anti-CD38 daratumumab (93 à 100% des patients dans l'étude DREAMM-2) et 13,6% étaient réfractaires à l'isatuximab (versus 1 à 3% dans l'étude DREAMM-2). Il est à noter que le poids des patients inclus dans l'ATU de cohorte était en moyenne inférieur de 9 kg par rapport aux patients inclus dans l'étude DREAMM-2 (ayant inclus une majorité de patients d'origine américaine). La posologie de belantamab mafodotin envisagée au moment de l'inclusion dans l'ATU de cohorte était de 2,5 mg/kg pour 97,6% des patients.

**Tableau 9. Traitements antérieurs reçus et auxquels les patients étaient réfractaires (données issues du premier rapport d'ATU de cohorte)**

	Belantamab mafodotin	
	Groupe 2,5 mg/kg (N = 97)	ATUc (N = 125)
<b>Inhibiteurs du protéasome</b>		
Bortezomib	76,3 %	62,4 %
Carfilzomib	64,9 %	72,0 %
Ixazomib	21,6 %	24,8 %
<b>Immunomodulateur</b>		
Lenalidomide	89,7 %	82,4 %
Pomalidomide	86,6 %	84,0 %
Thalidomide	13,4 %	14,4 %
<b>Anticorps monoclonal</b>		
Daratumumab	100,0 %	86,4 %
Isatuximab	3,1 %	13,6 %

## 07.5 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'inscription de BLENREP (belantamab mafodotin) en monothérapie dans 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 » repose sur les résultats de l'étude DREAMM-2.

L'étude DREAMM-2 est une étude clinique de phase 2 randomisée, ouverte, non contrôlée, en groupes parallèles, ayant évalué 2 posologies de belantamab mafodotin (2,5 mg/kg ou 3,4 mg/kg – présentation en solution congelée) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de belantamab mafodotin. Elle a été réalisée chez des patients ayant un myélome multiple en rechute après au moins 3 lignes de traitement antérieures, dont un anticorps monoclonal anti-CD38 et réfractaires à au moins un agent immunomodulateur (IMiD) et un inhibiteur du protéasome (IP). Une cohorte indépendante de patients au sein de l'étude DREAMM-2 a reçu une présentation de belantamab mafodotin en poudre lyophilisée à la posologie de 3,4 mg/kg. La forme lyophilisée correspond à la présentation retenue par l'AMM et la posologie de 2,5 mg/kg est celle recommandée dans l'AMM.

Un total de 196 patients ayant un myélome multiple en rechute après au moins 3 lignes de traitement antérieures a été randomisé (dont 97 dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et 99 dans le groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg). Les patients étaient âgés de 65 à 67 ans en médiane, avec un score ISS à l'inclusion de II ou III pour environ 80% d'entre eux (stadification basée sur le taux d'albumine et le taux de bêta 2-microglobuline sériques, le stade III étant le plus sévère). Ils avaient reçu en médiane 6 à 7 lignes de traitement antérieures, la majorité (92 à 95%) ayant reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM). Tous les patients étaient réfractaires à la fois à un immunomodulateur (IMiD) et à un inhibiteur du protéasome (IP), souvent réfractaires à deux IMiD et 2 IP et la quasi-totalité des patients étaient réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38, principalement le daratumumab (93 à 100% des patients selon le groupe).

Lors de l'analyse principale prévue au protocole après un suivi médian de 6,3 à 6,9 mois (en date du 21 juin 2019), le taux de réponse globale (TRG) évalué par le comité de revue indépendant (CRI), critère de jugement principal, a été de 31% (IC97,5% [20,8 ; 42,6]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg (posologie retenue par l'AMM) et de 34% (IC97,5% [23,9 ; 46,0]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 3,4 mg/kg. Parmi les patients répondeurs dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, la majorité avait une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle (27/30 patients) et 3/30 patients avaient une RC ou RC stringente. Dans une analyse supplémentaire après un suivi médian de 13 mois (en date du 31 janvier 2020), le taux de réponse globale évalué par le CRI a été de 32% (IC97,5% [21,7 ; 43,6]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg et de 35% (IC97,5% [24,8 ; 47,0]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 3,4 mg/kg. Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, la durée médiane de la réponse a été de 11 mois dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.

Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, après observation de 69 événements de décès ou progression, la médiane de survie sans progression a été de 2,8 mois (IC95% [1,6 ; 3,6]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.

Les données de survie globale n'étaient pas matures aussi bien lors de l'analyse principale que lors de l'analyse de suivi (moins de 60% des patients décédés à la dernière analyse). Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020, la médiane de survie globale a été de 13,7 mois (IC95% [9,9 ; non estimable]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.

A titre informatif les résultats obtenus dans la cohorte de 25 patients traités avec la forme poudre lyophilisée (présentation retenue par l'AMM), à une posologie non retenue par l'AMM (3,4 mg/kg) ont montré un taux de réponse globale évalué par le CRI de 48% (IC97,5% [25,5 ; 71,1]) après un suivi médian de 5,3 mois et de 52% (IC97,5% [28,9 ; 74,5]) lors de l'analyse de suivi du 31 janvier

2020, après un suivi médian de 13 mois. Lors de l'analyse de suivi du 31 janvier 2020 la médiane de SSP a été de 5,7 mois (IC95% [2,2 ; 9,7]). Aucune donnée de survie globale n'a été versée au dossier pour cette cohorte. La majorité des patients (84%) avait reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM). Le TRG plus élevé dans la cohorte poudre lyophilisée pourrait s'expliquer par des différences entre les deux cohortes sur certains facteurs pronostiques (patients avec un meilleur pronostic dans la cohorte poudre lyophilisée), en rappelant que le nombre de patients inclus dans cette cohorte est faible et donc l'intervalle de confiance à 97,5% du TRG large.

### ► Tolérance

Au 31/01/2020, 194 patients ont reçu au moins une dose de traitement par belantamab mafodotin forme solution congelée au cours de la phase initiale et ont constitué la population de tolérance (n = 95 patients du groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg et n = 99 patients du groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg groupe placebo). La durée médiane d'exposition au belantamab mafodotin a été de 3,0 cycles (min ; max : 1 ; 17) dans les deux groupes.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 98% (93/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 100% (99/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 25\%$ ) lors du traitement par belantamab mafodotin ont été : les kératopathies (71% dans le groupe 2,5 mg/kg et 75% dans le groupe 3,4 mg/kg), les thrombopénies (24% et 46%), les anémies (27% et 38%), les nausées (25% et 32%), la fatigue (16% et 27%), la vision floue (22% et 27%) et la fièvre (23% et 25%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 83% dans les deux groupes. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment : thrombopénies (19% dans le groupe 2,5 mg/kg et 29% dans le groupe 3,4 mg/kg), anémies (21% et 27%) et kératopathies (29% et 24%). L'incidence des EI graves a été de 42% dans le groupe 2,5 mg/kg et 47% dans le groupe 3,4 mg/kg.

Une interruption ou un report du traitement ont aussi été rapportés chez 54% (51/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 62% (61/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg, principalement en raison d'une kératopathie (47 % des patients du groupe 2,5 mg/kg et 49 % des patients du groupe 3,4 mg/kg). Une diminution de la posologie a été nécessaire chez 35% (33/95) des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 44% (44/99) des patients dans le groupe 3,4 mg/kg, principalement en raison d'une kératopathie (27 % des patients dans le groupe 2,5 mg/kg et 30 % des patients dans le groupe 3,4 mg/kg). L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 9% (9/95) dans le groupe 2,5 mg/kg par rapport à 12% (12/99) dans le groupe 3,4 mg/kg.

Globalement les données ont suggéré que le profil de tolérance est plus défavorable à la posologie 3,4 mg/kg (posologie non retenue par l'AMM).

Parmi les EI d'intérêt particulier ont été rapportés des kératopathies associées une vision floue, une sécheresse oculaire, une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle évaluée à l'examen ophtalmologique, pouvant nécessiter une interruption et un décalage du traitement voire une réduction de la posologie. En particulier une kératopathie de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 30% des patients dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, dont un cas d'ulcère cornéen (kératite ulcéreuse). Au 31/01/2020, pour 39/67 patients (58%), l'événement était résolu (ou en cours de résolution). Pour 18/67 patients dont l'événement n'était pas résolu, l'évolution de la kératopathie ne pourra pas être déterminée car les patients sont décédés, perdus de vue ou sortis de l'étude. Le délai médian jusqu'à résolution a été de 110 jours (min 10 – max 487). Le suivi reste en cours pour 10 patients. Des réactions à la perfusion ont aussi été rapportés chez 21 % des patients dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.

Les données de tolérance très limitées concernant les 24 patients traités avec la forme poudre lyophilisée n'ont pas suggéré un profil de tolérance différent par rapport à la forme solution congelée.

### ► Données d'ATU

Le premier rapport clinique d'ATU de cohorte est daté du 02/10/2020 et couvre la période du 27/04/2020 au 03/08/2020. Sur cette période d'environ 3 mois, 125 patients ont été traités dans le

cadre de l'ATU de cohorte. Le rapport présente uniquement les caractéristiques des patients inclus et aucun résultat d'efficacité ni de tolérance n'est disponible pour les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Parmi les différences en termes de caractéristiques des patients dans l'ATU de cohorte versus l'étude DREAMM-2 il est noté : un âge médian un peu plus élevé, un score ISS égal à III à l'inclusion plus fréquent (76% versus 30 à 43%) mais des données parcellaires dans l'ATU de cohorte, une proportion un peu plus importante de patients ayant reçu seulement 3 lignes de traitement antérieures (population non retenue dans l'AMM). Parmi les traitements antérieurs reçus auxquels les patients étaient réfractaires : 86,4% des patients étaient réfractaires à l'anticorps anti-CD38 daratumumab (93 à 100% des patients dans l'étude DREAMM-2) et 13,6% étaient réfractaires à l'isatuximab (versus 1 à 3% dans l'étude DREAMM-2). Il est à noter que le poids des patients inclus dans l'ATU de cohorte était en moyenne inférieur de 9 kg par rapport aux patients inclus dans l'étude DREAMM-2 (ayant inclus une majorité de patients d'origine américaine).

## ■ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Les données issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un faible nombre de patients ayant reçu BLENREP (belantamab mafodotin) à la posologie de 2,5 mg/kg retenue dans l'AMM (n= 97) ;
- Les incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu dans l'étude DREAMM-2 (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie ;
- La quantification de l'effet clinique de BLENREP (belantamab mafodotin) rendue délicate en l'absence d'étude comparative, dans un contexte où les options thérapeutiques sont limitées et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique ;
- Le recul maximal d'évaluation de 13 mois, l'absence de données robustes de qualité de vie,
- Le profil de tolérance marqué par des troubles oculaires notamment des kératopathies (avec un délai médian de résolution de 110 jours sur la base de données incomplètes à ce jour) et des réactions liées à la perfusion ; cet événement indésirable ayant été rapporté par la contribution des patients ;
- L'absence de donnée avec la présentation poudre lyophilisée à la posologie 2,5 mg/kg retenue dans l'AMM et les données limitées chez 25 patients avec la présentation poudre lyophilisée à la posologie 3,4 mg/kg qui n'est pas celle retenue dans l'AMM.

Le laboratoire souhaitait obtenir une AMM chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes antérieures de traitement, cependant seulement 5/97 patients dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg avaient reçu 3 lignes de traitement antérieures et les autres (92/97) avaient reçus au moins 4 lignes de traitement antérieures.

Le CHMP a par ailleurs considéré qu'une confirmation du rapport bénéfice-risque de BLENREP (belantamab mafodotin) était nécessaire, sur la base des résultats de l'étude DREAMM-3 en cours chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires à au moins 2 lignes de traitement antérieures, dont les résultats finaux sont attendus en 2024 (cf. chapitre 07.6).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un recul maximal d'évaluation de 13 mois, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BLENREP (belantamab mafodotin) n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert. Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact de BLENREP (belantamab mafodotin) sur l'organisation des soins.

## 07.6 Programme d'études

Le maintien de l'AMM est conditionné à la réalisation d'une étude de phase III (DREAMM-3), contrôlée, randomisée, en groupe parallèle évaluant l'efficacité et la tolérance du belantamab mafodotin par rapport au pomalidomide en association à la dexaméthasone à faible dose chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaires à au moins 2 lignes de traitement antérieures (indication différente de celle de l'AMM actuelle – étude en cours - résultats intermédiaires attendus début 2022 et résultats finaux en Juillet 2024).

Le laboratoire devra également soumettre les résultats finaux de l'étude DREAMM-2, attendus pour novembre 2022 (étude pivot de l'AMM objet de la présente demande).

D'autres études sont en cours dans le traitement du myélome multiple en rechute à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne (études de phase III DREAMM-7 et DREAMM 8) et chez les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à une chimiothérapie intensive suivie de greffe de cellules souches hématopoïétiques (étude de phase I DREAMM 9).

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire à 1 ligne antérieure de traitement en association au bortézomib et à la dexaméthasone</b>		
DREAMM 7	A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared With the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2022
<b>Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire à 1 ligne antérieure de traitement</b>		
DREAMM 8	A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) in Combination with Pomalidomide plus Dexamethasone (BPd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2023

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>28,29,30</sup>.

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie<sup>31</sup>. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités.

<sup>28</sup> DARZALEX en association au protocole VTD. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>29</sup> DARZALEX en association au protocole Rd. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>30</sup> DARZALEX en association au protocole MPV. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>31</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

Les traitements de deuxième ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

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<sup>32</sup>. 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. Enfin, 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<sup>ère</sup> ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures<sup>33,34</sup>.

Chez les patients en phase très avancée et lourdement prétraités, notamment ceux ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMID et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existe pas d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique.

### **Place de BLENREP dans la stratégie thérapeutique :**

#### **Considérant :**

- **les premières données d'efficacité qui ont montré, sur une centaine de patients, l'intérêt de BLENREP pour obtenir une réponse globale dans la prise en charge du myélome multiple avancé après échec d'un anticorps anti-CD38 (environ 32% de la population dans le groupe des patients ayant reçu la dose retenue par l'AMM à savoir 2,5 mg/kg (IC97,5% [21,7 ; 43,6]), avec une durée médiane de réponse de 11 mois),**
- **le recul extrêmement limité (13 mois environ) et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et son maintien,**
- **le profil de tolérance marqué à court terme par des troubles oculaires notamment des kératopathies nécessitant un suivi adapté et des réactions à la perfusion,**
- **l'intérêt de disposer d'un nouveau mécanisme d'action ciblant le récepteur BCMA dans les situations de recours,**
- **et dans l'attente de données complémentaires,**

**BLENREP (belantamab mafodotin) est un traitement de recours du myélome multiple lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).**

<sup>32</sup>IMNOVID en association à la dexaméthasone. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

<sup>33</sup> DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017

<sup>34</sup> DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 17 avril 2019

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ BLENREP (belantamab mafodotin) est un traitement spécifique du myélome multiple, ciblant le récepteur BCMA en dernière ligne, à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement à court terme considérant les données disponibles avec un suivi médian d'environ 13 mois dans l'étude DREAMM 2.
- ▶ Chez les patients en phase très avancée et lourdement prétraités, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38, il n'existe pas d'options thérapeutiques validées après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients sont le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. En dehors des soins de support, il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents à BLENREP.
- ▶ BLENREP (belantamab mafodotin) est un traitement de recours lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (cf. chapitre 08).

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, tout particulièrement chez les patients lourdement prétraités,
  - de son incidence,
  - du besoin médical non couvert à ce stade de la maladie,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie,
  - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins par rapport aux soins de support (pouvant inclure des traitements administrés par voie intraveineuse) malgré le fait que ce médicament soit administré par perfusion intraveineuse d'une durée minimum de 30 minutes une fois toutes les 3 semaines.
  - de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie démontré à ce jour),
- BLENREP (belantamab mafodotin) 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 BLENREP (belantamab mafodotin) est important « 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 ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité obtenues à court terme sur la réponse globale (environ 32% de la population dans le groupe des patients ayant reçu la dose retenue par l'AMM à savoir 2,5 mg/kg (IC97,5% [21,7 ; 43,6]), avec une durée médiane de réponse de 11 mois), dans des situations cliniques engageant le pronostic vital et pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées,
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie.
- des incertitudes sur la quantité d'effet réelle de ce médicament faute de donnée comparative, dans un contexte où une comparaison formalisée a priori à une cohorte historique de patients aurait été envisageable mais n'a pas été réalisée,
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et son maintien à plus long terme, dans un contexte où le recul est extrêmement court (suivi médian d'environ 13 mois),
- de la toxicité significative à court terme, avec un profil particulier notamment oculaire (avec une kératopathie de grade 3 ou 4 rapportée chez 30% des patients dans le groupe 2,5 mg/kg), et de l'absence de donnée de tolérance à long terme,
- et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un anticorps anti-CD38 dans un contexte de besoin médical non couvert,

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données BLENREP (belantamab mafodotin) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients adultes, 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.

## 09.3 Population cible

Selon l'AMM de BLENREP (belantamab mafodotin), la population cible de BLENREP (belantamab mafodotin) en monothérapie correspond aux patients ayant un myélome multiple ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Selon les données de Santé Publique France publiées en 2019, l'incidence annuelle du myélome multiple en 2018 serait de 5 442 cas<sup>35</sup>.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients)<sup>36</sup>. Le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est donc estimé entre 4 353 et 4 626.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer le pourcentage de patients symptomatiques 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 n'a été retrouvée. Le pourcentage de patients symptomatiques ayant recours à un traitement de 5<sup>ème</sup> ligne peut être approché à l'aide des données issues d'une étude observationnelle réalisée dans 7 pays européens dont la France en 2014. Selon cette étude il serait de 1%<sup>37</sup>. Cependant depuis la réalisation de cette étude, d'autres traitements ont intégré la stratégie thérapeutique dont les anticorps monoclonal anti-CD38 qui peuvent être utilisés dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Le

<sup>35</sup> Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>36</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:340-5.

<sup>37</sup> Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016; 175:66-76.

laboratoire a fourni les données d'une étude observationnelle rétrospective non publiée dont l'objectif était de décrire la prise en charge en France des patients ayant un myélome multiple et traités à l'hôpital, dès le diagnostic initial, dans 70 centres membres de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) tirés au sort (étude EMMY ; promoteur IFM). Les résultats sont disponibles pour 1 929 patients pour lesquels un traitement du myélome multiple a été instauré en 2017 ou en 2018. Dans cette étude, plus récente que celle citée précédemment, 12% (223/1 929) des patients ont débuté une 5ème ligne de traitement.

Après extrapolation de ces résultats à la population française et malgré les limites de cette étude observationnelle (notamment incertitude sur la représentativité de l'échantillon des patients inclus), et en faisant l'approximation que la totalité des patients en 5ème ligne auraient reçu un anticorps monoclonal anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, 600 patients par an au maximum seraient susceptibles de recevoir BLENREP (belantamab mafodotin).

**Par conséquent, la population cible de BLENREP (belantamab mafodotin) peut être estimée au maximum à environ 600 patients par an.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, la Commission souhaite :

- être destinataire des données finales de l'étude en cours DREAMM-2 (résultats attendus pour novembre 2022) et de l'ATU de cohorte,
- le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Les données pourront être recueillies selon les mêmes modalités que celles de l'ATU de cohorte.

La Commission réévaluera BLENREP sur la base de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 4 novembre 2020 Date d'audition et d'examen des observations du laboratoire : 16 décembre 2020
<b>Parties prenantes</b>	Oui (AF3M – Association Française des Malades du Myélome multiple)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentation concernée</b>	<u>BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – voie intraveineuse</u> 1 flacon de 100 mg (CIP : 34009 550 756 2 2)
<b>Demandeur</b>	GLAXOSMITHKLINE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date d'AMM : 25 août 2020 (procédure centralisée) AMM conditionnelle Engagement dans le cadre de l'AMM conditionnelle : le maintien de l'AMM est conditionné à la soumission : - des résultats finaux de l'étude pivot DREAMM-2 (attendus pour novembre 2022) dans la population de l'AMM ; - des résultats de l'étude de supériorité de phase 3 DREAMM-3 comparant BLENREP (belantamab mafodotin) en monothérapie à l'association pomalidomide/dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures incluant du lenalidomide et d'un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé au cours de la dernière ligne de traitement (résultats intermédiaires attendus début 2022 et finaux en juillet 2024) (indication non couverte par l'AMM à ce jour).
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 16 octobre 2017) ATU nominatives (10 octobre 2019 au 27 avril 2020) dans l'indication « traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, en monothérapie, chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures comprenant au moins un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome et un anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». ATU de cohorte depuis le 27 avril 2020 dans cette même indication. Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) (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)
<b>Code ATC</b>	L01XC39

Tableau 10. Définition des types de réponses selon l'International Myeloma Working Group (2016)

Critères de réponse standard selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse complète comme décrite ci-dessous</li> <li>- associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal</li> <li>- et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie</li> </ul>
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunofixation du sérum et des urines négative</li> <li>- et disparition de tout plasmocytome des tissus mous</li> <li>- et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme</li> </ul>
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse</li> <li>- ou réduction de <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines <math>&lt; 100</math> mg par 24 h</li> </ul>
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction <math>\geq 50</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique</li> <li>- et réduction <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou <math>&lt; 200</math> mg par 24 h</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50</math> % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale.</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était <math>\geq 30</math> %.</li> <li>- En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</li> </ul>
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP ou RP
Maladie en progression	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/100 mL)</li> <li>- immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg par 24 h)</li> <li>- pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100</math> mg/L)</li> <li>- pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants. Augmentation d'au moins 50% des plasmocytes circulants (minimum de 200 cellules/<math>\mu</math>l).</p>

## 2.5 mg/kg

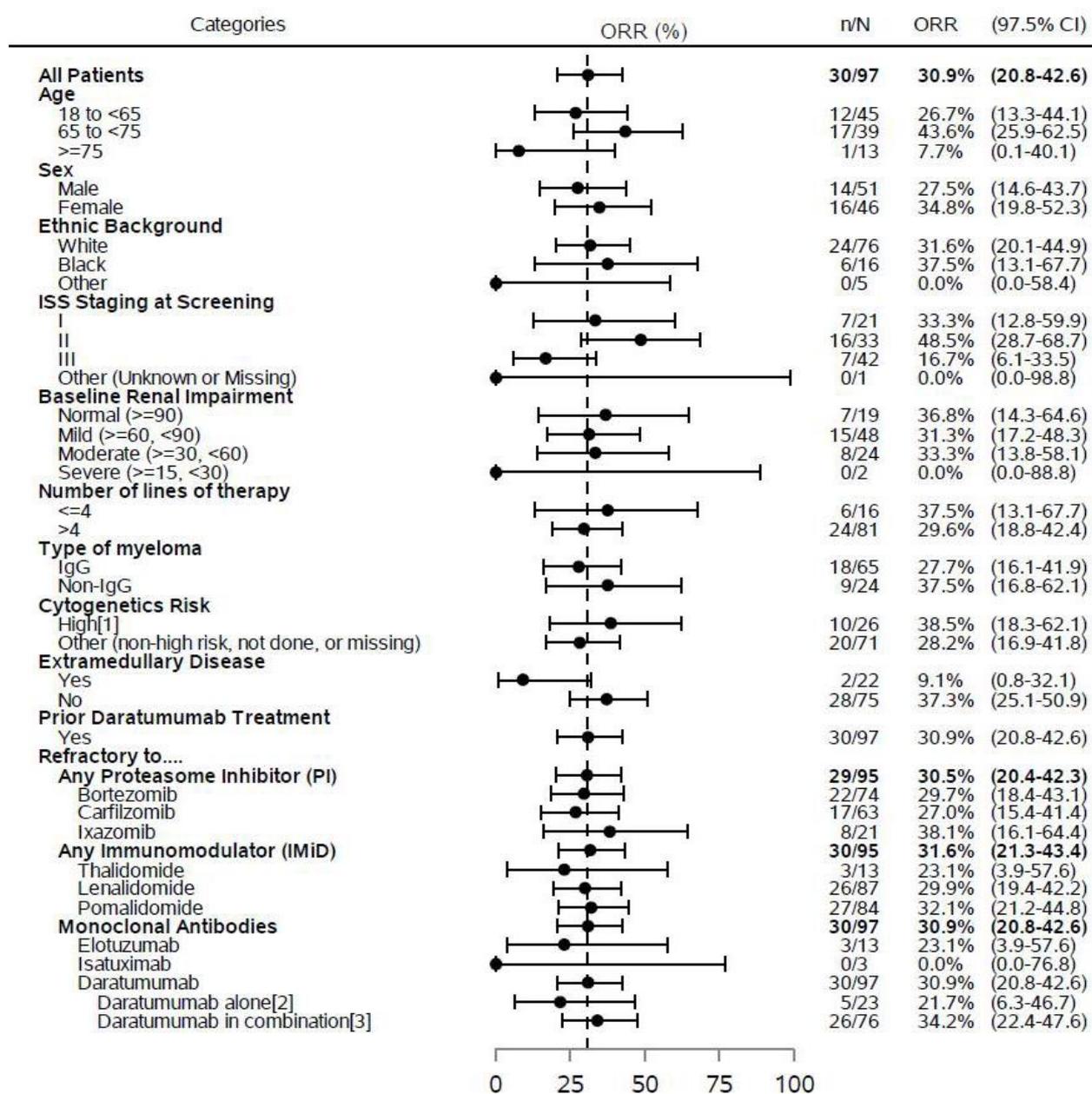


Figure 2. Analyses en sous-groupes du taux de réponse globale, en date du 20 juin 2019 (groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, population ITT)

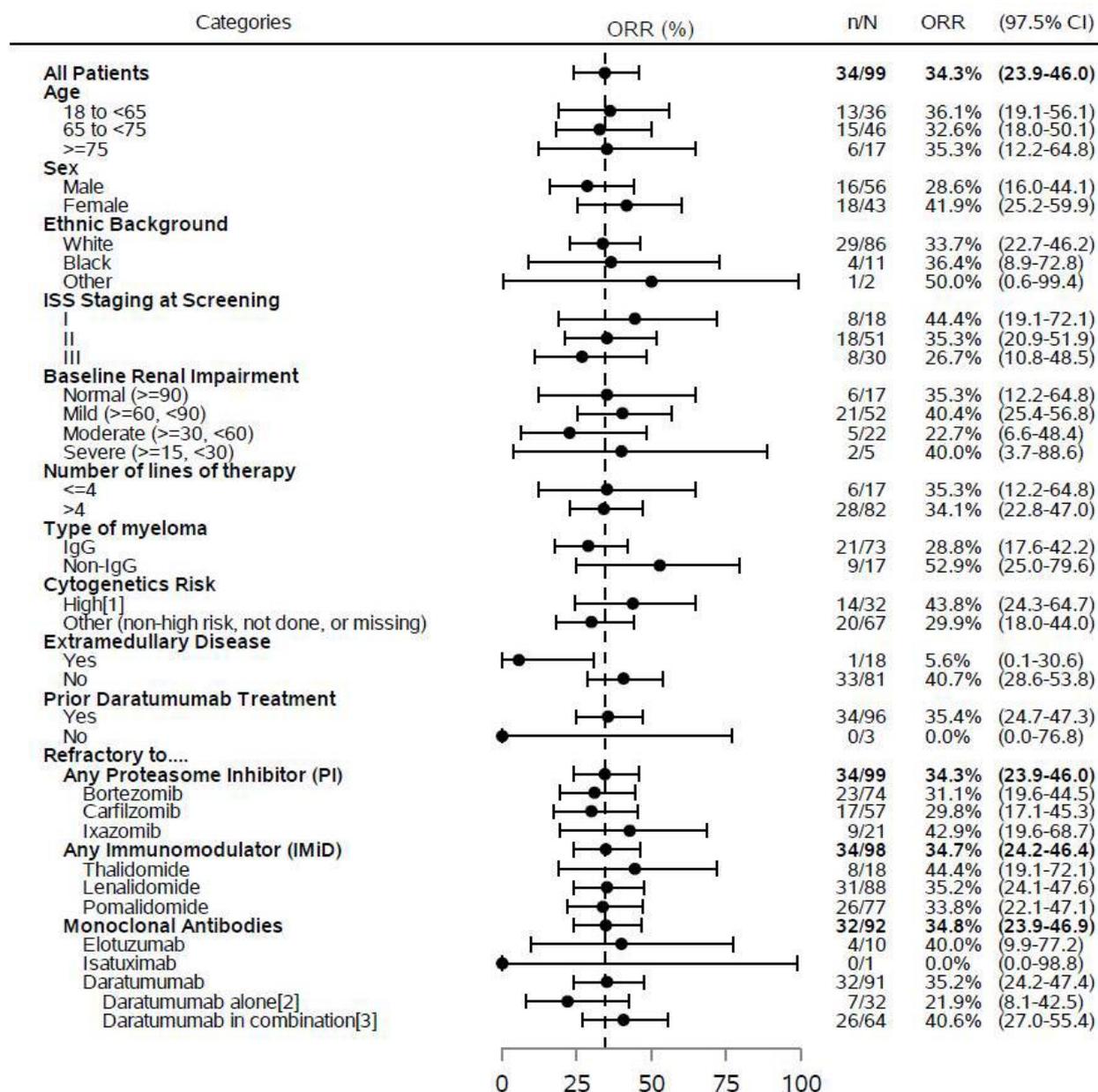


Figure 3. Analyses en sous-groupes du taux de réponse globale, en date du 20 juin 2019 (groupe belantamab mafodotin 3,4 mg/kg, population ITT)