

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

belantamab mafodotin

BLNREP 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 25 octobre 2023

- Myélome multiple
- Adultes
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication AMM : « 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu des résultats issus de l'étude non comparative de phase II (DREAMM-2), ainsi que de l'absence de démonstration d'une supériorité de BLNREP (belantamab mafodotin) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone à faible dose, dans une étude de phase III (DREAMM-3), randomisée, en ouvert, BLNREP (belantamab mafodotin) n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des résultats issus de l'étude non comparative de phase II (DREAMM-2) et des nouveaux résultats non démonstratifs obtenus sur la survie sans progression (SSP) issus d'une étude de phase III (DREAMM-3) comparant BLNREP (belantamab mafodotin) en monothérapie à l'association pomalidomide/dexaméthasone.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet
Population cible	Sans objet

**Demande de
données**
**Recommanda-
tions particu-
lières**

Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020 ¹)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020 ¹)	15
3.3.2 Nouvelles données de tolérance	16
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Demande de données	23
5.5 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexe	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Réévaluation
Cadre	Réévaluation à la demande de la Commission de la Transparence (CT) sur la base des données demandées dans son avis antérieur du 16/12/2020¹. Pour rappel, dans son avis initial du 16/12/2020 la Commission de la Transparence a octroyé à BLENREP (belantamab mafodotin) un service médical rendu (SMR) IMPORTANT dans l'indication de l'AMM et considérait qu'en l'état actuel des données BLENREP (belantamab mafodotin) n'apportait 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. Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, la Commission avait souhaité : – être destinataire des données finales de l'étude en cours DREAMM-2 (résultats attendus pour novembre 2022) et de l'ATU de cohorte ; – disposer du 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 avait souhaité réévaluer BLENREP (belantamab mafodotin) sur la base de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 2 ans.
DCI (code ATC)	belantamab mafodotin (L01XC39)
Présentations concernées*	BLENREP 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – voie intraveineuse – 1 flacon en verre de 100 mg (CIP : 34009 550 756 2 2)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE
AMM	Indication de l'AMM : « 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. » Il s'agit de l'indication concernée par la réévaluation. Date initiale (procédure centralisée) : 25 août 2020 Spécificités : AMM conditionnelle Le maintien de l'AMM est conditionné à la soumission : – des résultats finaux de l'étude pivot DREAMM-2 (dans la population faisant l'objet de la demande) ;

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à BLENREP (belantamab mafodotin) en date du 16 décembre 2020. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - BLENREP \(belantamab mafodotin\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-blenrep-belantamab-mafodotin)

	– 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 un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé au cours de la dernière ligne de traitement. Ces résultats ont été soumis à l'EMA en février 2023 dans le cadre de la procédure de renouvellement de l'AMM en cours. A la date de rédaction de ce document, le comité du médicament (CHMP) de l'agence européenne (EMA) n'a pas recommandé le renouvellement de l'AMM de BLENREP le 15/09/2023². Une décision définitive de l'EMA est attendue pour le premier trimestre 2024.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I 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) Statuts particuliers Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 16/10/2017) ATU nominative (10/10/2019 au 27/04/2020) 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 antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». ATU de cohorte (27/04/2020 au 10/12/2020) dans cette même indication.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de BLENREP est de 2,5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique constitué d'anticorps monoclonaux conjugués à un agent cytotoxique ciblant le BCMA.
Information au niveau international*	Cette spécialité est prise en charge dans une indication superposable à celle de l'AMM en Allemagne, Belgique, Espagne et en Italie. Une demande de prise en charge a été déposée au Royaume-Uni. Au Pays-Bas, l'indication n'est pas prise en charge. En novembre 2022, le laboratoire GSK a entamé une procédure de retrait de l'AMM de cette spécialité aux Etats-Unis suite à l'absence de résultats confirmatoires dans l'étude DREAMM-3 et la FDA a retiré son AMM le 02/06/2023³.

²EMA recommends non-renewal of authorisation of multiple myeloma medicine Blenrep, 15/09/2023. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>

³ Retrait d'AMM par la FDA (02/06/2023). Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/withdrawn-cancer-accelerated-approvals>

Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BLENREP (belantamab mafodotin) dans la même indication que celle de la présente demande et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V avec un calendrier de réévaluation dans un délai de 2 ans (Avis du 16/12/2020).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 18 octobre 2023. • Date d'adoption : 25 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite), Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) – Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

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

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

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients qui rapportent notamment des difficultés d'ordre physique, psychologique, une fatigue intense, des douleurs ainsi que des problèmes neurologiques.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁴. La survie médiane chez les patients triple-réfractaires est d'environ 3 à 5 mois.

⁴ 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/>

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant des corticoïdes avec un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLiMiD (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) avec/sans melphalan.

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, 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 CSP⁵, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant anticorps anti-CD38 +/- IMiD +/- IP et dexaméthasone⁶.

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie.

Les recommandations américaines de 2023 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁷ préconisent :

- Chez les patients ayant reçu quatre traitements antérieurs dont un IMiD, un IP et un anti-CD38 : ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (B-cell maturation antigen) ; ou des anticorps bispécifiques avec ELRANATAMAB (elranatamab), talquetamab et TECVAYLI (téclistamab) ;
- Chez les patients ayant reçu quatre traitements antérieurs et en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38, l'association sélinexor/dexaméthasone est recommandé.

⁵ CSP = Cellules souches du sang périphérique

⁶ ESMO 2021. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

⁷ Kumar, S. K., et al. « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma, version 1.2024 » Journal of the National Comprehensive Cancer Network

➔ Traitements médicamenteux

L'identification des alternatives médicamenteuses a été faite dans le périmètre de l'évaluation à savoir chez les patients adultes, **ayant reçu au moins quatre 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.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique : cellules CAR-T (Chimeric Antigenic Receptor – T)				
ABECMA (idecabtagene vicleucel) Bristol-Myers Squibb	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	21/06/2023 (réévaluation)	IMPORTANT	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) Janssen-Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	23/11/2022 (inscription)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge
Classe pharmacothérapeutique : anticorps bispécifiques				
TECVAYLI (teclistamab) Janssen-Cilag	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)	08/03/2023 (inscription)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge
Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs sélectifs de l'exportation nucléaire (SINE)				
NEXPOVIO (sélinexor) Stemline Therapeutics B.V.	En association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.	19/04/2023 (inscription)	FAIBLE	ASMR V dans la prise en charge

TECVAYLI anticorps bispécifique (cf. tableau ci-dessus) est disponible en accès précoce (AP) post-AMM depuis septembre 2022 dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».⁸

La spécialité NEXPOVIO (cf. tableau ci-dessus) est indiquée chez les patients après au moins quatre 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. Une autorisation d'accès précoce post-AMM lui a été refusée le 6 avril 2023.

ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) bénéficie d'une autorisation d'Accès Précoce pré-AMM depuis le 2 février 2023 dans l'indication « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».⁹

A noter que :

- En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, sélinexor et cellules CAR-T, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et cette spécialité n'a pas été évaluée par la Commission de la Transparence (CT). Cette spécialité n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

TALVEY (talquestamab) a obtenu son AMM le 21 août 2023 dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. » Néanmoins, cette spécialité n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la CT.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

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

⁸ Accès précoce TECVAYLI (teclistamab). Décision du 08 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI (teclistamab) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf

⁹ Accès précoce ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) Décision n°2023.0035/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/elranatamab_pfizer_decision_et_avisct_aap142.pdf

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BLENREP (belantamab mafodotin) dans le traitement du myélome multiple reposait principalement sur la base des résultats de l'étude DREAMM-2 (NCT03525678), une étude de phase II, non comparative, randomisée, ayant évalué 2 posologies de belantamab mafodotin. Les principaux résultats de cette étude (déjà examinés dans l'avis de la CT du 16/12/2020¹) sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- L'étude de phase II (DREAMM-2, NCT03525678) : Les analyses finales de l'étude ;
- L'étude de phase III de belantamab mafodotin (DREAMM-3, NCT04162210) comparative vs l'association pomalidomide et dexaméthasone (pom/dex) à faible dose, randomisée, ouverte, multicentrique, réalisée chez 325 patients ayant un myélome multiple en rechute après au moins 2 lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) ;
- Les données collectées durant la période de l'ATU nominative (étude IFM) et la période de l'ATU de cohorte/post-ATU (étude ALFA).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020¹)

Dans l'étude DREAMM-2, lors de l'analyse principale prévue au protocole après un suivi médian de 6,3 (date de gel de base : 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% (IC_{97,5%} [20,8 ; 42,6]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg toutes les 3 semaines (posologie retenue par l'AMM).

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 32% (IC_{97,5%} [21,7 ; 43,6]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. Après observation de 69 événements de décès ou progression, la médiane de survie sans progression a été de 2,8 mois (IC_{95%} [1,6 ; 3,6]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg. La médiane de survie globale a été de 13,7 mois (IC_{95%} [9,9 ; non estimable]) dans le groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude DREAMM-2 (Après au moins 3 lignes de traitement) – Analyse du 31 mars 2022 (données finales de la survie globale)

Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, randomisée, 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 trois 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 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de belantamab

mafodotin. La durée de l'étude a été de 3 ans et 9 mois entre l'inclusion du premier patient et la date du gel de la base.

A noter que 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 toutes les trois semaines.

Effectifs

196 patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir une perfusion de belantamab mafodotin toutes les 3 semaines à la dose de :

- 2,5 mg/kg pour 97 patients ; il s'agit de la posologie recommandée dans l'AMM ;
- 3,4 mg/kg pour 99 patients (posologie hors AMM).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Nombre de lignes de traitement antérieures (≤ 4 vs. > 4) ;
- Catégories de risque cytogénétique (risque élevé : t(4 ;14), t(14 ;16), 17p13del vs. tous les autres).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques cliniques des patients restent inchangées depuis la dernière évaluation.

Pour rappel, et comme indiqué dans le tableau ci-dessous, tous les participants étaient doublement réfractaires à l'IMiD et au traitement par IP, conformément aux critères d'inclusion de l'étude. La presque totalité des participants ($> 97\%$) était réfractaires à un traitement par anticorps monoclonal anti-CD38. Ils avaient reçu en médiane 6 à 7 lignes de traitement antérieures, la majorité (environ 85%) ayant reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures (population retenue dans l'AMM). La quasi-totalité (81%) avait reçu une autogreffe de cellules souches.

Tableau 2 Traitements antérieurs anti-cancéreux reçus par les patients par classe de médicament (Population ITT)

Classe pharmaco-thérapeutique	2,5 mg/kg (N=97)	3,4 mg/kg (N=99)	Total (N=196)
Stéroïdes, n (%)	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Immunomodulateur, n (%)	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Lenalidomide	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Pomalidomide	89 (92)	84 (85)	173 (88)
Thalidomide	29 (30)	39 (39)	68 (35)
Inhibiteur de protéasome, n (%)	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Bortezomib	95 (98)	97 (98)	192 (98)
Carfilzomib	74 (76)	64 (65)	138 (70)
Ixazomib	22 (23)	23 (23)	45 (23)
Anticorps monoclonaux, n(%)	97 (100)	98 (99)	195 (>99)
Daratumumab	97 (100)	96 (97)	193 (98)
Elotuzumab	15 (15)	13 (13)	28 (14)
Isatuximab	3 (3)	2 (2)	5 (3)
Pembrolizumab	2 (2)	1 (1)	3 (2)
Blinatumomab	1 (1)	0	1 (<1)
Agent experimental antineoplasique	1 (1)	0	1 (<1)

Chimiothérapie, n (%)	92 (95)	95 (96)	187 (95)
Greffe de cellules souches, n (%)	73 (75)	86 (87)	159 (81)
Autre, n (%)	34 (35)	33 (33)	67 (34)
Inhibiteur de HDAC, n (%)	11 (11)	9 (9)	20 (10)

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

A la date du gel de la base du 31/03/2022 (analyse finale), dans le groupe belantamab mafodotin **2,5 mg/kg** (posologie retenue par l'AMM), lors de l'analyse finale prévue au protocole, après un suivi médian d'environ 13 mois, **le taux de réponse globale (TRG) évalué par le comité de revue indépendant (CRI) a été de 32%** (IC_{97,5%} [21,7 ; 43,6]). Parmi les patients répondeurs, la majorité avaient une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle (22/35, 63%) et 9/35 avaient une réponse complète (RC) ou une RC stringente soit environ 26%.

Analyses en sous-groupes (cf. annexe, Figure 3) : les résultats dans le sous-groupe de patients ayant reçu > 4 lignes de traitement antérieures suggèrent un TRG de 29,6% (IC_{97,5%} [18,8 ; 42,4]).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

A titre informatif, concernant les critères de jugement secondaires actualisés dans le groupe belantamab mafodotin, les résultats étaient notamment, à la date d'extraction des données, respectivement pour les groupes à la posologie de 2,5 mg/kg et de 3,4 mg/kg :

- **Durée de la réponse globale** : la durée médiane de la réponse était de 12,5 mois (IC_{95%} [4,2 ; 19,3]) et de 6,2 mois (IC_{95%} [4,8 ; 18,7]) ;
- **Délai de réponse** : le délai médian de réponse était de 1,5 mois (IC_{95%} [1,0 ; 2,1]) et de 1,4 (IC_{95%} [0,9 ; 2,1]) ;
- **Survie sans progression (SSP)** : la médiane de survie sans progression était de 2,8 mois (IC_{95%} [1,6 ; 3,6]) et de 3,9 mois (IC_{95%} [2,0 ; 5,8]) ;
- **Survie globale (SG)** : la médiane de survie globale était de 15,3 mois (IC_{95%} [9,9 ; 18,9]) et de 14 mois (IC_{95%} [10 ; 18,1]).

3.2.2.2 Etude DREAMM-3 (Après au moins 2 lignes de traitement) – Analyse du 12 septembre 2022

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de belantamab mafodotin par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone à faible dose (pom/dex) en termes d'efficacité et de tolérance chez 325 patients adultes ayant un myélome multiple en rechute après au moins deux lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP).

A noter que les patients de la population d'intérêt (« après au moins quatre traitements antérieurs ») représentent un sous-groupe des patients de l'étude DREAMM-3 compte tenu des critères d'inclusion de l'étude (patients après au moins deux lignes de traitements antérieures pour DREAMM-3).

Traitements reçus

Les 325 patients de l'étude ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- Groupe belantamab mafodotin (n=218) : belantamab mafodotin, 2,5 mg/kg (le 1^e jour du cycle de 21 jours), voie IV, posologie de l'AMM ;
- Groupe pomalidomide/déxaméthasone (pom/dex) (n=107) : l'association pomalidomide (4 mg/jour, tous les jours de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours) et déxaméthasone à faible dose (40mg ou 20 mg/ semaine [J1, J8, J15, J22 ; cycle de 28 jours]), voie orale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Traitement antérieur avec un anticorps monoclonal anti-CD38 ;
- Stades ISS I/II ou III ;
- Nombre de lignes de traitement antérieures (≤ 3 vs. > 3).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation **principal** a été **la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur**, selon les critères IMWG¹⁰. Elle était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression (critères IMWG) ou d'un décès toutes causes.

Le critère de jugement **secondaire** avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) a été **la survie globale**, définie par le délai entre la randomisation et le décès toutes causes.

Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole pour l'analyse de la survie globale avant son analyse finale, avec une fonction de dépense du risque alpha.

L'analyse hiérarchique était la suivante : test de la survie sans progression, puis test de la survie globale. **La séquence hiérarchique ne se poursuivait avec l'analyse de la survie globale que si la survie sans progression était significative à la date de l'analyse finale de la survie sans progression.**

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires (notamment la qualité de vie) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 325 patients a été randomisé dont 218 dans le groupe belantamab mafodotin et 107 dans le groupe pom/dex.

L'âge médian était de 68 dans les deux groupes, la proportion de patients de sexe masculin était de 54% dans le groupe belantamab mafodotin et de 62% dans le groupe pom/dex. Dans les deux groupes 51% des patients avaient reçu une greffe autologue de cellules souches. La médiane de lignes de traitement a été de 4 [2 ;12] dans le groupe belantamab mafodotin et de 3 [2 ;13] dans le groupe pom/dex. Les patients avaient reçu auparavant environ 2 lignes de traitement (21%), 3 lignes de traitement (29%), 4 lignes de traitement (25%) et au-delà de 4 lignes de traitement (25%). La part de patients triple réfractaires (anticorps monoclonaux anti-CD38, IP, IMiD) était de 21% dans les deux groupes.

Durant l'étude, les patients avaient également reçu des traitements oculaires tels que des antibiotiques topiques (12% vs. 2%), des corticoides topiques (20% vs. 3%), des larmes artificielles (90% vs. 8%), des collyres de sérum autologue (5% vs. 0) ainsi que d'autres traitements oculaires (39% vs. 12%).

¹⁰ Kumar S et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016

Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression (population ITT)

L'analyse finale (principale) de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (gel de base du 12 septembre 2022), a été réalisée après la survenue de 152 événements. Ces 152 événements correspondaient à 130 progressions (92 progressions dans le groupe belantamab mafodotin et 38 progressions dans le groupe pom/dex) et 22 décès (12 dans le groupe belantamab mafodotin et 10 dans le groupe pom/dex). Le suivi médian respectif dans les deux groupes était de 11,53 mois et de 10,78 mois.

Le groupe Belantamab mafodotin n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe pom/dex sur la médiane de la survie sans progression : 11 mois dans le groupe belantamab mafodotin et 7 mois dans le groupe pom/dex, HR = 1,03 (IC_{95%} [0,72 ; 1,47] ; p = NS).

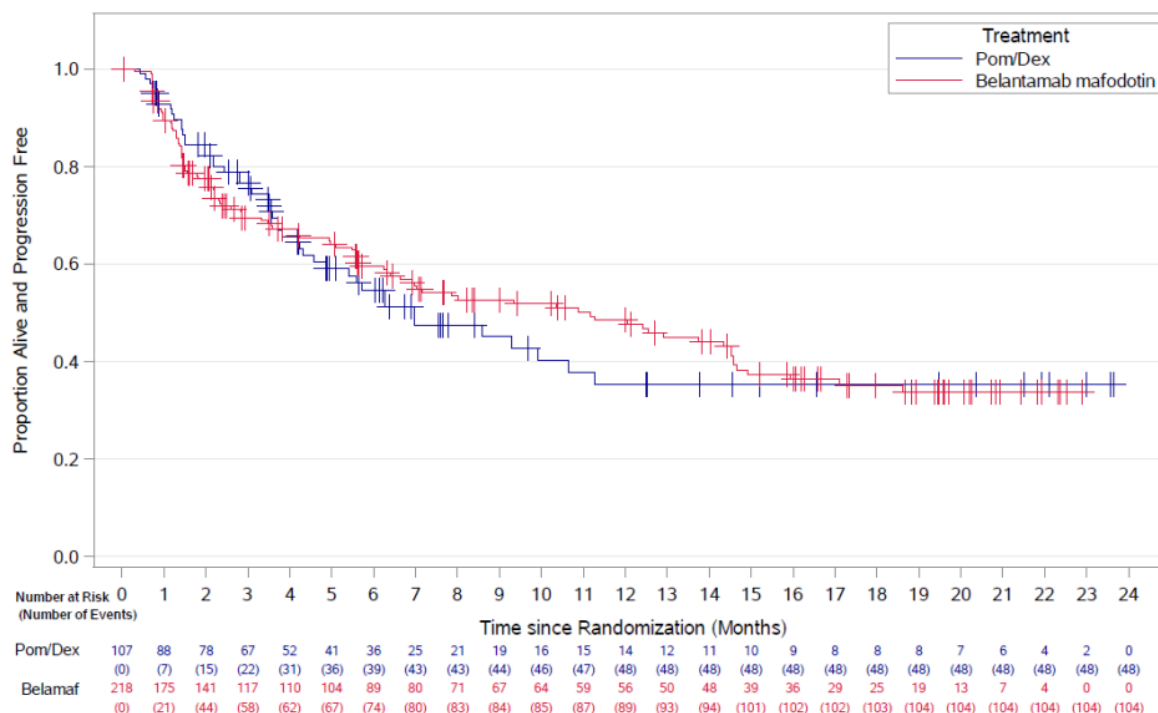


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier pour survie sans progression (analyse du 12 septembre 2022 - population ITT)

Analyses en sous-groupes sans test d'interaction (cf. ANNEXE, Figure 4) : A titre informatif, chez les patients ayant reçu plus de 3 lignes de traitement antérieures, le HR était de 1,20 (IC_{95%} [0,76 ; 1,89]). Lorsque les patients avaient reçu plus de 3 lignes de traitement antérieures et étaient réfractaires à un anticorps anti-CD38, le HR était de 1,70 (IC_{95%} [0,93 ; 3,12]).

Le laboratoire n'a pas fourni les analyses en sous-groupes dans la population d'intérêt de l'AMM, à savoir chez les patients ayant reçu plus de 4 lignes de traitement antérieures et triple-réfractaires.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha : survie globale (population ITT)

Dans la mesure où la démonstration d'une supériorité sur la survie sans progression n'a pas été établie, la séquence hiérarchique a été interrompue et l'analyse sur la survie globale n'avait pas lieu d'être testée.

A titre informatif, à cette même date d'analyse (analyse intermédiaire de la survie globale), le groupe belantamab mafodotin n'a pas démontré sa supériorité par rapport au groupe pom/dex sur la survie globale : 21,2 mois vs. 21,1 mois, HR = 1,14 (IC_{95%} [0,77 ; 1,68]).

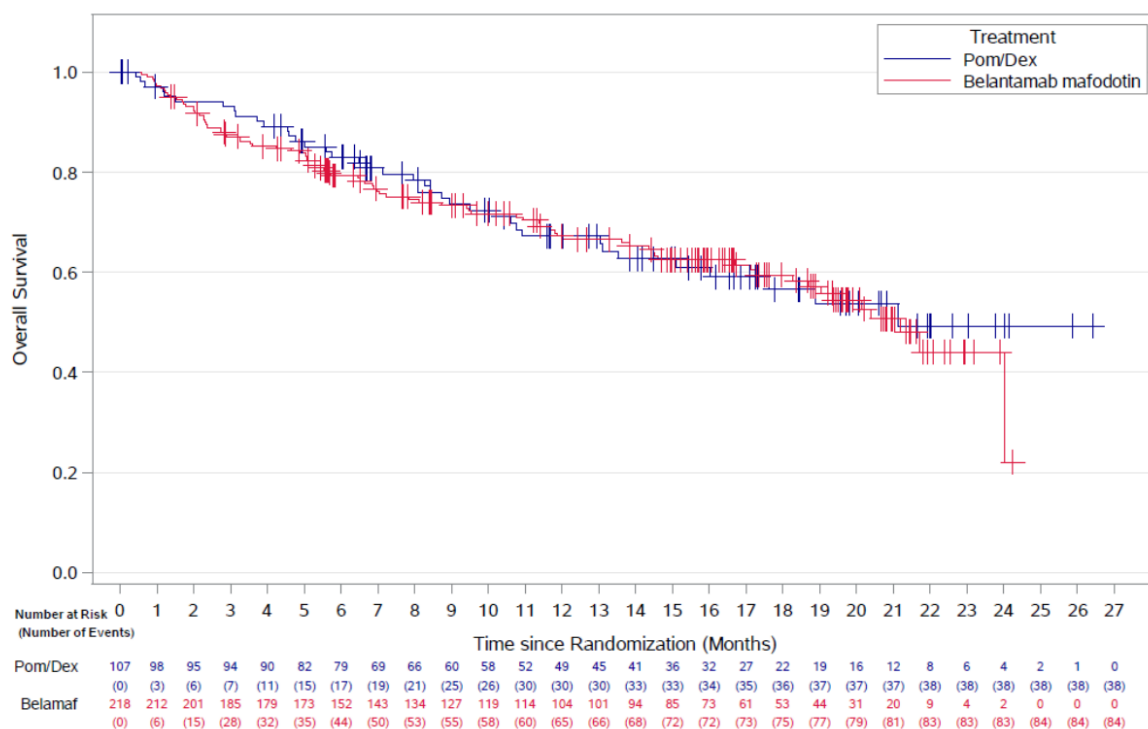


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier pour survie globale (analyse du 12 septembre 2022 - population ITT)

Traitements ultérieurs

Un traitement ultérieur du myélome multiple a été reçu par 39% des patients du groupe belantamab mafodotin et 49% des patients du groupe pom/dex. Pour les patients du groupe belantamab mafodotin, le traitement ultérieur était principalement des stéroïdes (32%) et des immunomodulateurs (28%) alors que dans le groupe pom/dex, il consistait en des stéroïdes (31%), des inhibiteurs de protéasome (25%), la chimiothérapie (23%) ou des anticorps monoclonaux (22%).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients (évaluée à l'aide de deux questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ-5D-3L) a été un critère exploratoire dans l'étude DREAMM-3. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/12/2020¹)

Dans l'étude DREAMM-2, au 31/01/2020 après un suivi médian d'environ 6 mois, 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). 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 rapportés le plus fréquemment ont été : 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 et 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 rapportées des kératopathies, pouvant entraîner une vision floue, une sécheresse oculaire, une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle évaluée à l'examen ophtalmologique, et 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 d'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 rapportées 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.

3.3.2 Nouvelles données de tolérance

PSUR / PBRER

Le laboratoire a fourni trois PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) couvrant la période du 05 août 2020 au 4 février 2022.

Sur la période du 05 août au 4 février 2021 : les troubles hépatiques et le risque de tumeur maligne secondaire sont des signaux qui ont été clôturés. La kératopathie et la pneumopathie étaient en cours d'évaluation à la date de clôture des données du PBRER.

Sur la période du 5 février 2021 au 4 août 2021 : les pneumopathies inflammatoires ont été considérées comme un risque potentiel et ont été notifiées dans la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et dans la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP, l'albuminurie a également été ajoutée comme « effet indésirable fréquent » au RCP, le déficit en cellules souches limbiques

(LSC) a été un signal clôturé et l'augmentation des ALAT (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale) était un signal en cours d'évaluation à la date de clôture des données du PBRER.

Sur la période du 5 août 2021 au 4 février 2022 : trois signaux (augmentation des ALAT, syndrome de lyse tumorale, et événements hémorragiques) ont été clôturés.

DREAMM 2

Le laboratoire a fourni les données de tolérance à long terme (extraction des données le 31 mars 2022, après un suivi médian respectivement de 12,5 mois et de 13,77 mois dans les cohortes 2,5 mg/kg et 3,4 mg/kg) de l'étude DREAMM-2.

Comme lors de l'analyse principale, la quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (98% et 100%). L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 84% et de 83%. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) lors du traitement par belantamab mafodotin, les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ainsi que les interruptions, reports du traitement ou les diminutions de posologie restent similaires depuis la dernière évaluation.

On note notamment une augmentation de l'incidence des EI graves, elle était de 45% dans le groupe 2,5 mg/kg et de 54% dans le groupe 3,4 mg/kg. De même, l'incidence des arrêts définitifs a augmenté, elle était de 12% dans les deux groupes.

Lors de cette analyse, tous les patients avaient arrêté le traitement dans les deux cohortes. La raison était la progression de la maladie dans environ 75% des cas.

Le pourcentage de décès était de 73% dans le groupe 2,5 mg/kg et de 82% dans le groupe 3,4 mg/kg. Les pourcentages d'EIG fatals étaient respectivement de 4% et 9% ; 3 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI grave survenu pendant le traitement (ils ont été décrits dans le précédent avis).

DREAMM-3

Dans l'étude DREAMM-3, les analyse de tolérance concernent la population 'Safety' (N = 319) qui correspond aux patients qui ont effectivement reçu le traitement du groupe dans lequel ils ont été randomisés.

Au 12/09/2022, après un suivi médian d'environ 11 mois, la quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97% dans le groupe belantamab mafodotin et 93% dans le groupe pom/dex. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été la thrombocytopénie (34% vs. 30%), l'anémie (29% dans les deux groupes), la vision floue (40% vs. 2%), la sécheresse oculaire (28% vs. 2%) et la neutropénie (11% vs. 38%), une sensation de corps étranger dans les yeux (26% vs. 2%), l'irritation des yeux (23% vs. <1%), la pyrexie (18% vs. 9%), la photophobie (21% vs. <1%), la baisse de l'acuité visuelle (19% vs. <1%), la diminution des plaquettes (13% vs. 12%), la COVID-19 (13% vs. 12%), l'augmentation des aspartate aminotransférases (14% vs. 5%), les douleurs oculaires (16% vs. 0), l'augmentation des lactates déshydrogénases sanguines (15% vs. 0), la diarrhée (10% vs. 11%), la fatigue (8% vs. 15%), la diminution du nombre de neutrophiles (8% vs. 15%), les nausées (12% vs. 4%), l'augmentation des gamma-glutamyl-transférases (10% vs. 5%), la kératopathie (12% vs. <1%), la kératite ponctuée (11% vs. 0), la pneumonie (4% vs. 11%) et l'œdème périphérique (3% vs. 10%).

La proportion d'EI graves a été de 43% dans le groupe belantamab mafodotin et de 39% dans le groupe pom/dex.

La proportion d'EI de grades 3 ou 4 a été de 76% dans le groupe belantamab mafodotin et de 70% dans le groupe pom/dex.

La proportion d'EI de grade 5 (conduisant au décès) a été de 7% dans le groupe belantamab mafodotin et de 11% dans le groupe pom/dex.

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un EI a été de 15% dans le groupe belantamab mafodotin et de 17% dans le groupe pom/dex.

Les **EI oculaires** ont été les EI d'intérêt particulier rapportés dans l'étude.

Tableau 3. EI oculaires d'intérêt particulier rapportés chez ≥ 5% des patients et le grade maximal correspondant

n (%)	Belantamab Mafodotin (N=217)		Pom/Dex (N=102)	
	Grade ≥ 3	Total	Grade ≥ 3	Total
Tout événement	64 (29)	143 (66)	0	8 (8)
Vision floue	11 (5)	86 (40)	0	2 (2)
Sécheresse oculaire	9 (4)	61 (28)	0	2 (2)
Sensation de corps étranger dans les yeux	2 (<1)	57 (26)	0	2 (2)
Irritation des yeux	2 (<1)	50 (23)	0	1 (<1)
Photophobie	1 (<1)	46 (21)	0	1 (<1)
Diminution de l'acuité visuelle	19 (9)	41 (19)	0	1 (<1)
Douleur oculaire	1 (<1)	35 (16)	0	0
Kératopathie	9 (4)	26 (12)	0	1 (<1)
Kératite ponctuée	8 (4)	23 (11)	0	0
Déficiência visuelle	10 (5)	13 (6)	0	0
Kératite	6 (3)	12 (6)	0	0

PGR

A la date de soumission du dossier, aucun nouveau risque a été identifié dans le PGR de BLENREP (belantamab mafodotin) (version 2.0, date de clôture des données au 21/06/2019, version signée le 31/08/2022).

RCP

Selon le RCP, un nouveau risque de pneumopathie inflammatoire y compris des cas mortels a été identifié. Une modification de la rubrique 4.4 « Mises en gardes spéciales et précaution d'emploi » a été effectuée afin d'ajouter ce risque.

Une modification de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » a été effectuée afin d'inclure l'albuminurie comme étant un EI fréquent et l'EI pneumopathie inflammatoire avec une fréquence indéterminée.

3.4 Données d'utilisation

L'étude Intergroupe Francophone du Myélome SAS (IFM-2020-04)

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle de la population de patients traités par BLENREP (belantamab mafodotin) dans le cadre du **dispositif d'ATU nominative (ATUn)** couvrant la période du 10 octobre 2019 au 27 avril 2020 (fin d'analyse le 01/05/2020). Lors de ce programme, l'indication concernait les patients atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire **ayant reçu au moins 3**

traitements antérieurs. Tous les centres qui ont inclus et traité des patients dans le cadre du programme nominatif ATU ont été sélectionnés (N = 39).

Sur les 106 patients identifiés, 97 patients répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures chez ces patients était de 5 (min-max : 3 – 12). Au total, 56,7% des patients étaient triple réfractaires et 72,2% des patients avaient reçu une greffe de cellules souches autologues.

L'analyse a suggéré une survie globale médiane de 37 semaines (IC_{95%} [23,6 ; 61,3]) soit de 9,3 mois dans la population de l'étude.

Concernant les critères secondaires d'efficacité l'analyse a suggéré :

- Un taux de réponse globale à 12 semaines de 27% (IC_{95%} [18,3 ; 36,8]) ;
- Une durée médiane de réponse de 36,4 semaines (IC_{95%} [18,6 ; 41,6]) ;
- Une survie sans progression médiane de 14 semaines (IC_{95%} [7,9 ; 19]) soit 3,5 mois.

Les patients ont arrêté le traitement à cause d'effets indésirables dans 36,5% des cas, et les doses ont été réduites pour cause d'effets indésirables chez 22,1% des patients. La principale cause des arrêts de traitement était la toxicité oculaire (44,3%). Les effets indésirables ophtalmiques ont été rapportés chez 48% (49/102) des patients (dont 39/48 présentaient une kératopathie) et les EI hématologiques de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 15,4% des patients.

Etude ALFA

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle avec pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance de BLENREP (belantamab mafodotin) chez les patients adultes atteints de myélome multiple récidivant ou réfractaire, **quelle que soit la ligne de traitement**, traités dans le cadre du dispositif **d'ATU de cohorte** couvrant la période du 27 avril 2020 au 10 décembre 2020, ainsi que dans le dispositif de **post-ATU** couvrant la période du 10 décembre 2020 au 01 octobre 2021.

Sur les 76 centres sollicités, seuls 45 centres (59,2%) ont participé à l'étude. L'ensemble des 184 patients identifiés retenus avaient débuté le belantamab mafodotin. La durée médiane de suivi a été de 7,8 mois.

Le nombre médian de lignes de traitements antérieures était de 5. Plus de la moitié des patients avaient précédemment reçu une greffe (59,8%).

L'étude a suggéré un taux de réponse globale ($\geq$ VGPR + PR) de 32,7%, une médiane de survie sans progression de 2,4 mois (IC_{95%} [1,9 ; 3,3]), une durée de réponse médiane de 6,9 mois (IC_{95%} [3,9 ; 16,6]) et une médiane de survie globale de 8,8 mois (IC_{95%} [6,3 ; 11,6]).

Un arrêt définitif du traitement par belantamab mafodotin a été rapporté pour 155 patients, dont la cause était le décès lié à la maladie ou une cause externe pour 17 cas.

Un total de 159 patients traités par belantamab mafodotin a présenté au moins un EI (86,4%) sur la période d'étude et 54 patients (29,3 %) ont présenté un EIG (excluant les décès, la détérioration de l'état général de santé et la progression sans EI associé). Les EI ont donné lieu à une modification de dose chez 41 (22,3%) patients et un arrêt de traitement temporaire ou définitif chez 87 (47,3%) patients. Un total de 17 patients (9,2%) a eu un EIG entraînant un arrêt définitif du traitement (excluant les décès, détérioration de l'état général de santé ou une progression sans EI associé). Un total de 103 patients (56,0%) a présenté au moins un EI oculaire dont 41,8% une kératopathie ou kératite.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Le traitement par BLNREP doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple. BLNREP (belantamab mafodotin) 2,5 mg/kg est destiné à une administration par perfusion intra-veineuse 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.

En l'absence de données permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, BLNREP (belantamab mafodotin) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire en conditions de vie réelle avec Blenrep		
BEaMM	BLNREP Effectiveness and Safety in Multiple Myeloma (BEaMM) – Real-World Evidence on Patients Taking Belantamab Mafodotin in the United States and Europe. Etude non interventionnelle, internationale, multisite, ayant pour objectif la collecte de données en vie réelle sur l'usage, la tolérance et l'efficacité de belantamab mafodotin chez les patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire aux U.S et en Europe.	Q2 2025

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du MM en rechute à partir de la 2ème ligne et chez les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à l'intensification thérapeutique et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire à 1 ligne antérieure de traitement en association au bortezomib et à la dexaméthasone		
DREAMM-7 ¹¹	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association Belantamab mafodotin, Bortezomib et Dexaméthasone (B-Vd) vs l'association Daratumumab, Bortezomib et Dexaméthasone chez les patients présentant un myélome multiple en rechute/réfractaire	Q4 2023 / Q1 2024
Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire à 1 ligne antérieure de traitement en association au pomalidomide et à la dexaméthasone		
DREAMM-8 ¹²	Etude de phase III multicentrique, en ouvert, randomisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association Belantamab mafodotin, Pomalidomide et Dexaméthasone (B-Pd) vs l'association Pomalidomide, Bortezomib et Dexaméthasone (PVD) chez les patients présentant un myélome multiple en rechute/réfractaire	Q1-Q2 2024

¹¹ Clinical Trials. Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Disponible à <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04246047?term=DREAMM-7&draw=2&rank=1>

¹² Clinical Trials. Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04484623>

4. Discussion

Le présent avis concerne la réévaluation de BLENREP (belantamab mafodotin) 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 ».

Pour rappel, l'évaluation initiale (avis CT du 16/12/2020¹) avait reposé principalement sur une étude de phase II, randomisée, non-comparative (DREAMM-2) réalisée chez 196 patients atteints d'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). L'objectif principal de l'étude était d'estimer le taux de réponse globale, évaluée par un comité indépendant.

En 2020, la Commission avait souligné les incertitudes concernant l'efficacité clinique et son maintien à plus long terme, et l'absence de données de toxicité à plus long terme. La Commission avait conclu qu'en l'état actuel des données, le SMR de BLENREP (belantamab mafodotin) était important et n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge, et avait souhaité réévaluer BLENREP (belantamab mafodotin) dans un délai maximal de 2 ans.

Les résultats de l'analyse finale désormais disponible de l'étude DREAMM-2 sur le taux de réponse globale évaluée par un CRI ont été de 32%, (IC_{97,5%} [21,7 ; 43,6]) dans le groupe belantamab mafodotin à la posologie de 2,5 mg/kg (posologie retenue par l'AMM).

Dans le sous-groupe de patients ayant reçu > 4 lignes de traitement antérieures le taux de réponse globale a été de 29,6% (IC_{97,5%} [18,8 ; 42,4]).

Les résultats finaux fournis pour cette étude de phase II (DREAMM-2) sont cohérents avec ceux déjà fournis lors de la précédente évaluation de 2020 mais présentent les mêmes limites d'interprétation que celles déjà énoncées dans le précédent avis du 16 décembre 2020.

De plus, la spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone dans une étude de phase III (DREAMM-3), randomisée, ouverte, conduite chez 325 patients atteints d'un myélome multiple en rechute après au moins 2 lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) sur :

- **la survie sans progression** évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) : la médiane de survie sans progression a été de 11 mois dans le groupe belantamab mafodotin et de 7 mois dans le groupe pom/dex, soit une différence de médianes de 4 mois, HR = 1,03 (IC_{95%} [0,72 ; 1,47] ; p = NS).
- **la survie globale** (critère de jugement secondaire qui n'aurait pas dû être évalué du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique). A titre informatif, la médiane de survie globale a été de 21,2 mois dans le groupe belantamab mafodotin et de 21,1 mois dans le groupe pom/dex, HR = 1,14 (IC_{95%} [0,77 ; 1,68] ; p = NS).

De la même façon que pour l'étude DREAMM-2, les critères d'inclusion de l'étude randomisée DREAMM-3 ne sont pas superposables au libellé de l'AMM actuelle de BLENREP (belantamab mafodotin) et les résultats dans la population d'intérêt sont issus d'analyses en sous-groupes ;

Le laboratoire n'a pas fourni les résultats dans le sous-groupe des patients ayant reçu au moins 4 lignes de traitement antérieures et « triple-réfractaires » aux 3 classes médicamenteuses (immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anticorps anti-CD38).

Cette étude DREAMM-3 de phase III a été réalisée en ouvert ce qui peut induire un biais d'évaluation et le bras comparateur (pomalidomide et dexaméthasone) est discutable par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du caractère ouvert de l'étude et du caractère exploratoire de ce critère de jugement ;

Les données de toxicité à plus long terme confirment le profil de tolérance de ce produit avec une toxicité significative et marquée principalement par une toxicité oculaire, à l'origine notamment de kératopathies (cf.PGR).

Le laboratoire a également fourni des données complémentaires issues d'études observationnelles, rétrospectives, dont l'exhaustivité des données d'efficacité et de tolérance ne peut être assurée et pour lesquelles aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

A noter que, à la date de rédaction de ce document, en l'absence de résultats confirmatoires dans l'étude DREAMM-3 **la FDA a retiré l'AMM de cette spécialité aux Etats-Unis et le CHMP a donné une opinion négative pour le renouvellement de l'AMM de BLENREP (belantamab mafodotin)**³. Une décision définitive de l'EMA² est attendue pour le premier trimestre 2024.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BLENREP (belantamab mafodotin) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie. Le bénéfice clinique de BLENREP (belantamab mafodotin) n'a pas pu être confirmé par l'étude de phase III confirmatoire (DREAMM-3).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu des résultats issus de l'étude non comparative de phase II (DREAMM-2), ainsi que de l'absence de démonstration d'une supériorité de BLENREP (belantamab mafodotin) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone à faible dose, dans une étude de phase III (DREAMM-3), randomisée, en ouvert, la place de BLENREP (belantamab mafodotin) dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire 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, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3^e ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4^e ligne, n'est pas connue.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

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

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechute et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.
- ➔ BLENREP (belantamab mafodotin) est un traitement spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu des résultats issus de l'étude non comparative de phase II (DREAMM-2) et de l'absence de démonstration d'une supériorité de BLENREP (belantamab mafodotin) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone à faible dose, dans une étude de phase III (DREAMM-3), randomisée, en ouvert, en termes de survie sans progression (critère de jugement principal : HR = 1,03 (IC_{95%} [0,72 ; 1,47] ; p = NS).

Il existe des alternatives thérapeutiques (Voir chapitre 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents) au traitement BLENREP (belantamab mafodotin).

➔ 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 partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire non démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins.

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) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de BLENREP (belantamab mafodotin) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Demande de données

Sans objet.

5.5 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.

6. Annexe

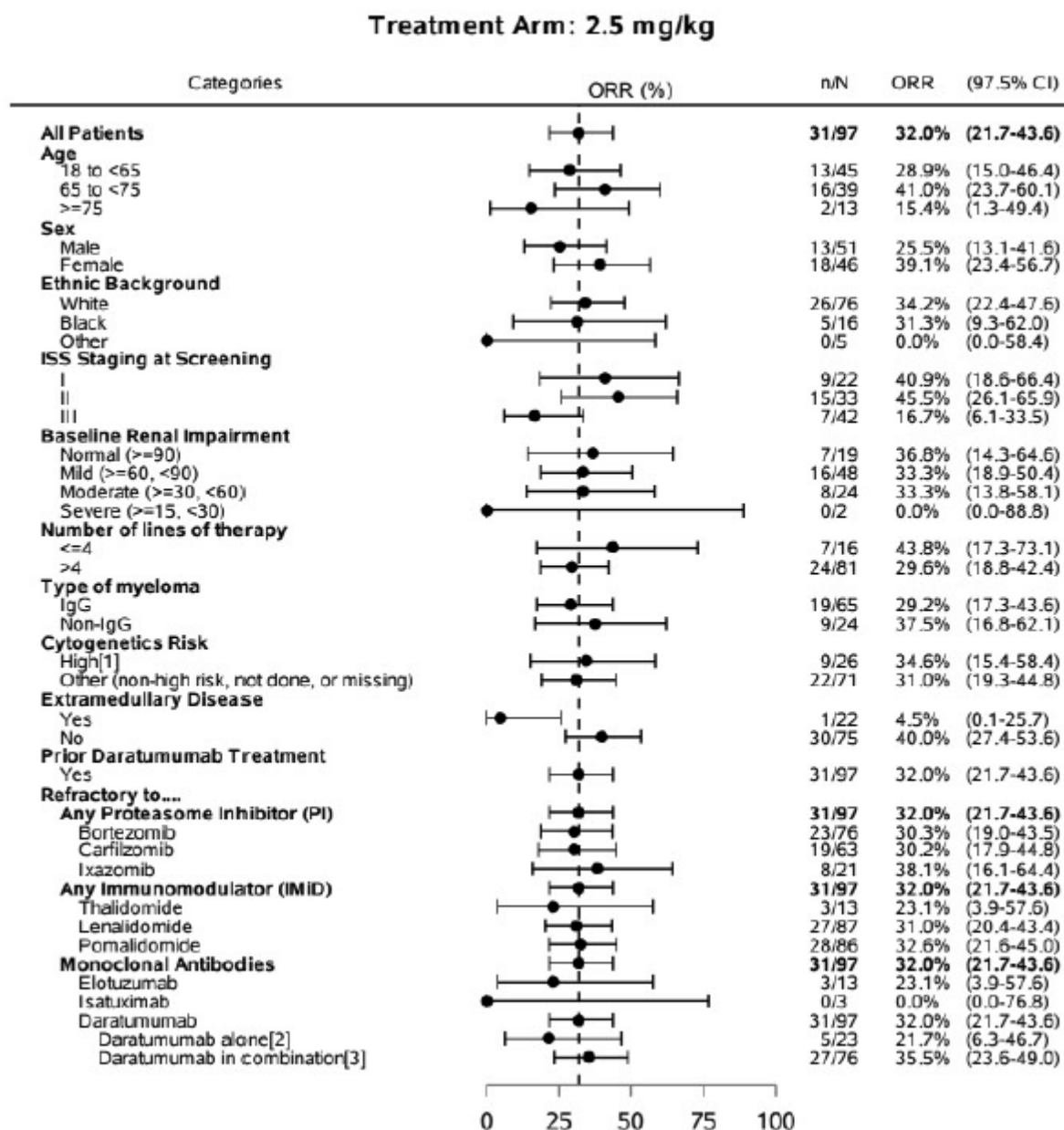


Figure 3. DREAMM-2, Analyses en sous-groupes du taux de réponse globale (CDJ I), en date du 31 mars 2022 (groupe belantamab mafodotin 2,5 mg/kg, population ITT)

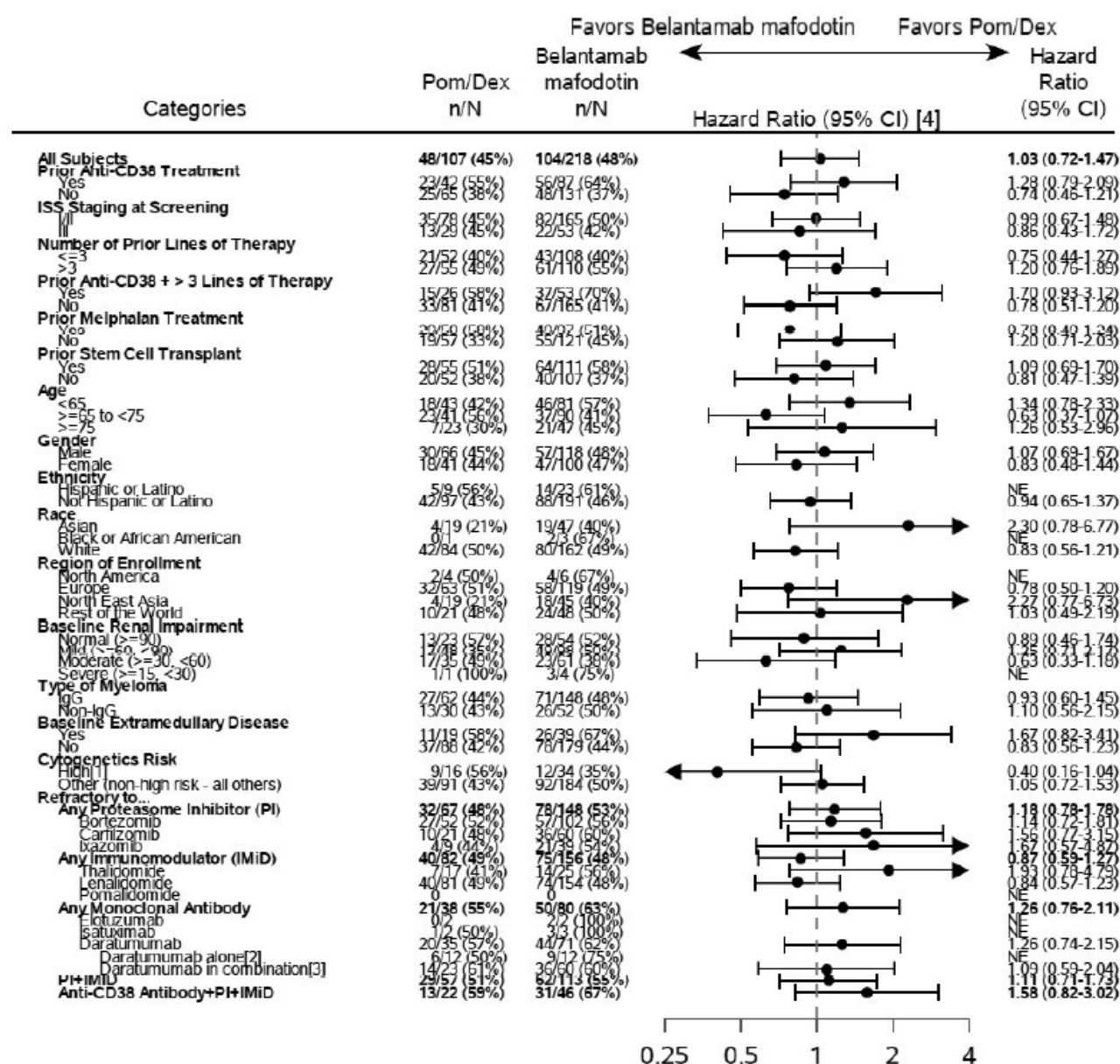


Figure 4. DREAMM-3, Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (CDJ I), en date du 12 septembre 2022 (Population ITT)