



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 FEVRIER 2022

daratumumab
DARZALEX 1 800 mg, solution injectable

Nouvelle indication

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone sur la réponse hématologique complète, et malgré l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS), et l'absence de résultats robustes sur la survie globale, le protocole DVCd est actuellement le traitement à privilégier pour les patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légère (AL) nouvellement diagnostiquée.

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

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	DARZALEX (daratumumab) est indiqué en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (correspondant au protocole DVCd) en termes de réponse hématologique complète (critère de jugement principal pertinent), par rapport à l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (protocole VCd) avec respectivement 53 % versus 18 % soit un OR=5,13, IC95% [3,22 ; 8,18], p<0,0001) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte ayant inclus des patients nouvellement diagnostiqués avec au moins une atteinte d'organe, mais au regard : - de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative du protocole DVCd par rapport au protocole VCd sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS) (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé), - de l'absence de données robustes sur la survie globale (second critère de jugement secondaire hiérarchisé), l'analyse hiérarchisée ayant été interrompue en amont de ce critère, - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie qui était un critère exploratoire, <p>la Commission considère que DARZALEX (daratumumab), en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.</p>
ISP	DARZALEX (daratumumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone sur la réponse hématologique complète, et malgré l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS), et l'absence de résultats robustes sur la survie globale, le protocole DVCd est actuellement le traitement à privilégier pour les patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.</p> <p>La Commission recommande de débiter le traitement par DARZALEX (daratumumab) en association avec bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone le plus rapidement possible suite au diagnostic, étant donné le caractère irréversible de la dégradation des organes une fois les dépôts amyloïdes installés.</p>
Population cible	La population cible incidente de DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone peut être estimée à 700 patients maximum par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de DARZALEX (daratumumab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

DARZALEX (daratumumab) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 21 juin 2021. Il s'agit du premier médicament ayant l'AMM dans cette indication.

DARZALEX (daratumumab) a également obtenu plusieurs AMM dans le traitement du myélome multiple et a déjà été évalué par la Commission de la Transparence dans cette indication (cf. paragraphe 07).

02 INDICATIONS

« Myélome multiple

DARZALEX est indiqué :

- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;
- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ;
- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Amylose AL

DARZALEX est indiqué en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. »

03 POSOLOGIE

« DARZALEX en formulation sous-cutanée n'est pas destiné à une administration par voie intraveineuse et doit être administré par voie sous-cutanée uniquement, en utilisant les doses indiquées.

DARZALEX doit être administré par un professionnel de santé, et la première dose doit être administrée dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation est disponible.

Il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que la formulation (intraveineuse ou sous-cutanée) et la dose appropriées sont administrées au patient conformément à la prescription.

Pour les patients recevant actuellement la formulation intraveineuse de daratumumab, DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée peut être utilisée comme alternative à la formulation intraveineuse de daratumumab à compter de la dose suivante programmée.

Une médication pré et post-injection doit être administrée afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) associé au daratumumab. Voir « Traitements concomitants recommandés », et la rubrique 4.4 du RCP.

Amylose AL

Calendrier d'administration en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone (traitement par cycles de 4 semaines)

La dose recommandée est de 1 800 mg de DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, administrée pendant environ 3 à 5 minutes, selon le calendrier d'administration suivant présenté dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Calendrier d'administration de DARZALEX pour l'amylose AL en association avec le bortézomib, le cyclophosphamide et la dexaméthasone ([VCd] ; traitement par cycles de 4 semaines)^a

Semaines	Fréquence d'administration
Semaines 1 à 8	Hebdomadaire (8 doses au total)
Semaines 9 à 24 ^b	Toutes les 2 semaines (8 doses au total)
À partir de la semaine 25, jusqu'à progression de la maladie ^c	Toutes les 4 semaines

^a Dans l'essai clinique, DARZALEX a été administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à un maximum de 24 cycles (~ 2 ans) à partir de la première dose du traitement à l'étude

^b La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 2 semaines est administrée en Semaine 9

^c La première dose selon le calendrier d'administration toutes les 4 semaines est administrée en Semaine 25

Pour connaître la dose et la fréquence d'administration des médicaments associés à DARZALEX en solution injectable par voie sous-cutanée, voir rubrique 5.1 du RCP et se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant. »

04 BESOIN MEDICAL

L'amylose fait référence à un groupe de maladies tissulaires rares, liée à la capacité de certaines protéines d'acquérir une structure tertiaire instable et de polymériser sous forme de fibrilles amyloïdes insolubles dans la substance extracellulaire de différents tissus humains, interférant avec le fonctionnement normal des organes¹. Plus d'une vingtaine de protéines peuvent être amyloïdogènes, définissant différents types d'amyloses.

L'incidence annuelle peut être estimée à 12,5 cas par millions d'habitants, sur la base d'un registre de la région Limousin entre 2012 et 2016² ; transposée à la population adulte française^{3,4}, cela représente un maximum de 700 cas incidents en France, en 2020.

¹ Merlini G., Seldin D., Gertz M. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol. 2011 May 10;29(14):1924-33.

² Duhamel S., Mohty D., et al. Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study. Blood (2017) 130 (Supplement 1): 5577.

³ N=52 641 954 au 1^{er} janvier 2020.

⁴ Insee. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

L'amylose AL (amylose à chaînes légères) est le type le plus fréquent et représente 70 % des cas d'amyloses^{5,6}. La majorité des patients (93%) avec une amylose AL a une atteinte systémique dans laquelle les chaînes légères d'immunoglobulines anormales produites à partir d'une population monoclonale de cellules B sont relarguées dans la circulation sanguine et s'accumulent ainsi dans différents organes^{7,8}. Cette accumulation amyloïde induit un stress cellulaire et perturbe l'architecture tissulaire normale induisant des dysfonctions d'organes (notamment cœur, rein, système nerveux central)⁹.

L'amylose AL systémique est une maladie polymorphe, avec des symptômes cliniques et biologiques extrêmement variés et majoritairement non spécifiques. Le diagnostic initial est généralement long à être posé : de plusieurs mois à plus d'un an dans certains cas^{6,10}. Il est estimé que 72 % des patients sont diagnostiqués plus d'un an après l'apparition des symptômes¹¹.

Le diagnostic de l'amylose AL systémique nécessite la mise en évidence de fibrilles amyloïdes dans un échantillon de tissu prélevé sur l'organe suspecté atteint ou sur un site de substitution, suivi d'une coloration au rouge Congo^{6,12} et d'un typage des dépôts amyloïdes par des techniques d'immunofluorescence directe ou d'immunohistochimie¹³.

En cas de positivité des tests sur biopsie tissulaire, la classification de l'amylose AL systémique est réalisée en démontrant l'atteinte d'organes à l'aide des biomarqueurs d'atteinte cardiaque NT-proBNP et troponines T et I, par échocardiographie, IRM cardiaque, collecte d'urine de 24 heures et bilan d'évaluation de la fonction hépatique⁶. En cas de négativité des analyses réalisées sur un échantillon de tissu prélevé sur un site de substitution, mais que l'amylose AL systémique est toujours suspectée, une biopsie de l'organe atteint doit être réalisée⁶.

Les patients sont stratifiés en sous-groupes en fonction de l'organe atteint. Les atteintes concernent majoritairement le cœur (82 %), le rein (68 %), les tissus mous (17 %), le foie (14 %), le système nerveux périphérique/autonome (12 %) et le tractus gastrointestinal (8 %)⁹.

L'atteinte cardiaque est le principal déterminant du pronostic, à l'origine de la plupart des décès précoces¹⁴.

Une insuffisance rénale est présente lors du diagnostic dans 20 à 45% des cas¹⁵. L'atteinte hépatique se manifeste par une hépatomégalie, associée à une élévation isolée des phosphatases alcalines, sans insuffisance hépatocellulaire¹⁶.

Par ailleurs, des séries rétrospectives ont montré une relation entre la profondeur et la rapidité de la réponse hématologique au traitement initial et la durée de survie globale. La profondeur de la réponse est définie comme l'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle hématologique

⁵ Badar T, D'Souza A, Hari P (2018) Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis. *F1000Res* 7.

⁶ Vaxman I, Gertz M (2019) Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 141 (2): 93-106.

⁷ Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK et al. (2017b) Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* 92 (6): 908-917.

⁸ Witteless RM, Liedtke M (2019) AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist. *Epidemiology, diagnosis, and management. JACC Cardiology* 1 (1): 117-130.

⁹ Merlini G: AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):1–12. 10.1182/asheducation-2017.1.1

¹⁰ McCausland KL, Rizio AA, White MK, Bayliss MS, Quock TP (2019b) Associations between Health-Related Quality of Life and Self-Reported Emergency Room Department Visits and Inpatient Hospitalizations: Insights from a Secondary Data Analysis of Patients with Light-Chain (AL) Amyloidosis. *Pharmacoecan Open* 3 (3): 367-375.

¹¹ McCausland K., White M., et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient*. 2018; 11(2): 207–216.

¹² NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 2.2021. February 8, 2021.

¹³ Jaccard A., Desport E., Mothy D., Bridoux F. Amylose AL systémique. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 89–97.

¹⁴ Merlini G, Palladini G: Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Haematologica*. 2013;98(10):1492–5.

¹⁵ Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753:11–22.

¹⁶ Jaccard A., Desport E., Mothy D., Bridoux F. Amylose AL systémique. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 89–97.

(VGPR¹⁷). Toutefois, une VGPR peut être considérée comme sous-optimale par rapport à une réponse complète hématologique qui est associée à une survie plus longue^{18,19}.

La survie des patients avec une amylose AL systémique est généralement limitée, particulièrement en cas de retard de diagnostic, pour les stades les plus avancés de la maladie et en cas d'atteinte de plusieurs organes. La mortalité est élevée au cours de la première année suivant le diagnostic (environ 30 %)²⁰.

Le système de stadification le plus utilisé de la Mayo Clinic de 2004, révisé en 2012^{21,22} vise à prédire la survie des patients avec une amylose AL systémique. La stadification initiale a stratifié les patients en stades I, II et III, sur la base des taux de NT-proBNP et de TnT cardiaque. Il a été démontré que ces marqueurs sont des facteurs pronostiques indépendants : des niveaux accrus des deux marqueurs étant associés à un risque de mortalité plus élevé. Trois stades ont été définis dans cette classification :

- Stade I si les deux marqueurs sont inférieurs aux seuils de référence ;
- Stade II si 1 seul marqueur est supérieur aux seuils de référence ;
- Stade III si les deux marqueurs sont supérieurs aux seuils de référence, dont stade IIIA avec un NT-proBNP < 8500 pg/L et IIIB avec un NT-proBNP > 8500 pg/L²³.

La révision de 2012 de ce système ajoute la dFLC (différence entre la chaîne légère impliquée et celle non impliquée) comme un critère additionnel pronostique de la survie globale²¹.

L'obtention d'une réponse complète, définie par la normalisation des taux et ratio de chaînes légères libres et une immunofixation négative dans le sérum et l'urine, serait associée à une survie plus longue²⁴. Un traitement induisant une réponse complète hématologique rapide peut permettre une amélioration substantielle d'une atteinte cardiaque sévère²⁵, avec une baisse rapide du NT-proBNP, marqueur d'atteinte cardiaque²⁶, alors que les dépôts myocardiques demeurent inchangés en échocardiographie.

La réponse d'organe est évaluée par la mesure de biomarqueurs spécifiques pronostics des lésions d'organes. Il existe un large éventail de biomarqueurs d'organes ayant une valeur pronostique reflétant la gravité du dysfonctionnement des organes et la charge amyloïde chez les patients atteints d'amylose AL systémique :

- marqueurs cardiaques : taux de troponine, taux de NT-proBNP, fraction d'éjection ventriculaire, classe NYHA (*New York Heart Association*)
- marqueurs rénaux : protéinurie des 24 heures (réponse uPR *unfold protein response*), débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)
- marqueurs hépatiques : taux de phosphatase alcaline, taille du foie à la radiographie²⁷.

¹⁷ VGPR = very good partial response.

¹⁸ Gavriatopoulou M., Musto Pellegrino., et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* (2018) 32:1883–1898.

¹⁹ Manwani R et al. Achieving a difference in involved and uninvolved light Chains (dFLC) of less than 10mg/L is the new goal of therapy in systemic AL Amyloidosis: analysis of 916 patients treated upfront with Bortezomib-based therapy. *Blood* 2018; 132 (suppl) 3262.

²⁰ Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood* 2017;129:2111-9.

²¹ Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–7.

²² Kumar S., Dispenzieri A., et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):989-95.

²³ Jaccard A., Comenzo R., et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica*. 2014 Sep;99(9):1479-85

²⁴ Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:4541–9.

²⁵ Jaccard A. Traitement de l'amylose AL systémique. Données actuelles. *Rev Med Interne*.2006 ;27:809–12.

²⁶ Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival. *Blood*2006; 107:3854–8.

²⁷ Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schonland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020; 143(4): 388-400.

L'obtention d'une réponse cardiaque est associée à un risque de mortalité significativement réduit (HR = 0,23, IC95% : [0,14 ; 0,38], p< 0,001)²⁷.

► **Prise en charge**

L'objectif principal de la prise en charge de l'amylose AL systémique est de ralentir la dégradation des organes atteints et d'améliorer la survie globale. Une diminution du taux de protéine monoclonale (chaînes légères) responsable de la formation des dépôts amyloïdes et d'agir sur la balance formation-élimination des dépôts par l'organisme²⁸ est un critère intermédiaire de prise en charge.

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur des chimiothérapies visant à éliminer le clone plasmocytaire B responsable de la sécrétion des chaînes légères amyloïdogènes, et non les dépôts eux-mêmes. Cette population de cellules étant dans 90% des cas d'origine plasmocytaire, les traitements du myélome multiple sont recommandés et utilisés pour traiter l'amylose AL systémique.

Les traitements permettent de supprimer la production du précurseur pathologique des dépôts amyloïdes, mais la réduction de l'altération des organes est un objectif difficilement réalisable dans la mesure où le processus de dépôt amyloïde est le plus souvent irréversible²⁹, et où le diagnostic de la maladie est souvent retardé^{6,10}. La prise en charge de l'amylose AL systémique constitue une urgence thérapeutique ; un traitement efficace doit être administré le plus tôt possible, avant la survenue de dommages irréversibles.

La diminution des chaînes légères s'objective par l'obtention d'au moins une très bonne réponse partielle (TBRP) hématologique, définie par une différence entre le taux sérique de chaînes légères pathogènes et de l'autre isotype (différence of free light chains, dFLC) inférieure à 40 mg/L²⁵.

Obtenir une réponse hématologique rapide et profonde est cruciale pour améliorer le pronostic à long terme des patients. Une réponse lente peut conduire à une exposition prolongée des organes aux fibrilles amyloïdes, menant à des dommages irréversibles³⁰.

Ainsi, selon les recommandations décrites ci-après, la non-réponse et l'obtention d'une réponse partielle (<TBRP) sont considérées suboptimales. Si le patient n'a toujours pas au moins une très bonne réponse hématologique partielle après 3 cycles de traitement initial, il est recommandé de changer de traitement pour prévenir d'autres atteintes d'organes^{30,31}.

Les recommandations européennes (European Myeloma Network EMN, 2018)³² et américaines (National Comprehensive Cancer Network NCCN, février 2021)**Erreur ! Signet non défini.** récentes n'ont pas établi de consensus pour la prise en charge des patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée. Selon ces recommandations, le choix du traitement de l'amylose AL systémique repose sur l'éligibilité à une autogreffe de cellules souches. Ce traitement permet un taux de réponse d'environ 65% mais au prix d'une toxicité très élevée (avec un taux de décès liés à la procédure de 13 à 43%)^{33,34}. C'est pourquoi, l'autogreffe de cellules souches n'est que très peu pratiquée en France³⁵.

Chez les patients éligibles à une autogreffe de cellules souches :

²⁸ Jaccard A., Bridoux F. Traitement de l'amylose AL systémique. *Néphrologie & Thérapeutique* 15S (2019) S115–S121.

²⁹ Angel-Korman A., Jaber A., Sancharawala V., Havasi A. The utility of repeat kidney biopsy in systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Amyloid*. 2019;27:17–24.

³⁰ Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere* 2020; 4(4): e454.

³¹ Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015; 168(2): 186-206.

³² Gavriatopoulou M., Musto Pellegrino., et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* (2018) 32:1883–1898.

³³ Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, et al. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol* 1998;101:766–9.

³⁴ Comenzo RL. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276–82.

³⁵ Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;357:1083–93.

- l'EMN recommande l'utilisation du **melphalan à haute dose** ou l'association **bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone** (protocole VCd)³²,
- le NCCN recommande l'association **daratumumab + VCd** (DVCd) ou seulement **VCd** Erreur ! Signet non défini..

Chez les patients non éligibles à une autogreffe de cellules souches :

- l'EMN recommande l'association **melphalan + dexaméthasone (éventuellement renforcée par du bortézomib)** ou **VCd** chez les patients à risque intermédiaire (stades Mayo I à IIIa) en fonction des facteurs cytogénétiques et la présence d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale, et les régimes à base de **bortézomib** (sans précision) pour les patients à haut risque (stades Mayo IIIb et classe NYHA ≥ 3)³²,
- le NCCN recommande **DVCd, VCd** ou l'association **melphalan + dexaméthasone** Erreur ! Signet non défini..

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

L'introduction du bortézomib pour le traitement des amyloses AL a permis l'obtention de taux de réponse supérieur à 80 %^{36,37} ; de même le remplacement de la prednisone par la dexaméthasone a augmenté le taux de réponse de 30 à 60 %³⁸. Le traitement actuellement préconisé dans l'amylose AL systémique repose sur l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (protocole VCd) quel que soit le stade de la maladie (avis d'experts).

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

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les protocoles à base de bortézomib et de dexaméthasone qui ont amélioré le pronostic des patients. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de thérapies plus efficaces, capables d'entraîner une réponse hématologique rapide, profonde et durable (afin de diminuer la production de chaînes légères responsables des dépôts amyloïdes), et d'interrompre l'atteinte des organes, d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie globale des patients atteints d'amylose AL systémique²⁰.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de DARZALEX (daratumumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

05.1 Médicaments

Aucune spécialité ne dispose à ce jour d'une AMM dans le traitement de première ligne de l'amylose AL systémique.

³⁶ Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica* 2007;92:1302–7.

³⁷ Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression free survival. *Blood* 2012;119:4387–90.

³⁸ Palladini G, Milani P, Foli A, Obici L, Lavatelli F, Nuvolone M, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014;99:743–50.

Les spécialités VELCADE (bortézomib)³⁹ sont utilisées hors AMM depuis 2015 dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) puis depuis juillet 2021 dans un cadre de prescription compassionnelle dans le traitement des patients adultes atteints d'une amylose AL systémique non IgM en association à une autre chimiothérapie ; elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab).

Il n'existe pas de consensus thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée¹². En France, les protocoles les plus utilisés en première ligne sont²⁵ :

- chez les patients sans atteinte cardiaque sévère (stade I de la Mayo Clinic), le traitement initial repose sur l'association **melphalan + dexaméthasone**, avec un renforcement par **bortézomib** si une très bonne réponse hématologique n'est pas obtenue après 2 cycles de traitement.
- chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère (stade II-III de la Mayo Clinic) ou requérant une réponse hématologique rapide en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'autres atteintes potentiellement sévères, l'association **bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone** est utilisée d'emblée.

en fonction du score de la Mayo Clinic ou encore de l'âge.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DARZALEX (daratumumab) dans l'indication AMM évaluée sont les associations de médicaments citées ci-dessous :

- L'association melphalan, dexaméthasone ± bortézomib (VELCADE)³⁹,
- L'association bortézomib (VELCADE)³⁹, cyclophosphamide, dexaméthasone.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité DARZALEX (daratumumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

► Prise en charge

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

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

³⁹ L'exploitant est le laboratoire Janssen-Cilag.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22/07/2020 (Inscription)
Indication	DARZALEX est indiqué : <ul style="list-style-type: none"> • en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ; • en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ; • en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ; • en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
SMR (libellé)	IMPORTANT
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard de l'étude de non-infériorité de la voie sous cutanée de DARZALEX (daratumumab) par rapport à sa perfusion lente démontrée en monothérapie dans une étude ayant inclus des patients avec myélome en rechute ou réfractaire, et de l'absence de données robustes en première ligne de traitement, la place de DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) est identique à celle de DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple, utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. A partir de la 3^{ème} ligne, sa place en monothérapie reste à définir, faute de comparaison aux autres traitements disponibles à ce stade de la stratégie. Par ailleurs, l'utilisation plus précoce du daratumumab en association en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du myélome multiple réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.</p> <p>La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de DARZALEX (daratumumab) au long cours. Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères, a été observé chez les patients traités par DARZALEX (daratumumab) dans le cadre des études cliniques et également rapporté dans la littérature et d'après avis d'experts. La balance bénéfique/risque de la poursuite des injections de DARZALEX (daratumumab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.</p> <p>Dans la mesure où DARZALEX (daratumumab) dispose de plusieurs AMM en 1^{ère} et 2^{ème} ligne de traitement du myélome, la Commission regrette qu'aucune étude en cours ne permette de définir la séquence de traitement optimale et encourage à la réalisation d'une telle étude.</p>
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de daratumumab administré en monothérapie par voie sous cutanée par rapport à l'administration par voie IV, en termes de taux de réponse globale et de pharmacocinétique, démontrée dans une étude en ouvert chez des patients ayant un myélome multiple en rechute ou réfractaire, et des limites méthodologiques soulevées, - de l'absence de gain démontré en termes de survie sans progression et de survie globale chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire et de l'absence de données sur ces critères dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab), - du profil de tolérance similaire entre les 2 voies d'administration, en dehors de la supériorité de l'administration par voie SC de daratumumab par rapport à

l'administration par voie IV en termes de réactions liées à la perfusion, démontrée dans cette même étude,

- de l'absence d'impact démontré en termes d'amélioration de la qualité de vie chez les patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire faute de données robustes, et de l'absence des données sur ce critère dans les autres indications de DARZALEX (daratumumab), et malgré un schéma d'administration en sous-cutané par rapport à une perfusion IV,

la commission de la Transparence considère que DARZALEX 1800 mg, solution injectable (daratumumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à DARZALEX 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion.

La spécialité DARZALEX 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (daratumumab), non concernée par l'extension d'indication dans l'amylose systémique à chaînes légères (AL), a fait l'objet d'avis de la Commission de la Transparence en date du 22/11/2017 (Inscription), 21/02/2018 (Extension d'indication), 17/04/2019 (Extension d'indication), 22/04/2020 (Réévaluation), 22/04/2020 (Extension d'indication).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) repose sur une étude clinique de phase III (ANDROMEDA)⁴⁰ randomisée, versus comparateur actif, en ouvert, portant sur 388 patients adultes atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée. L'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association daratumumab/bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (DVCd) par rapport à l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd) en termes de proportion de patients avec une réponse complète hématologique (RCh).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude daratumumab/bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (DVCd) versus l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd)

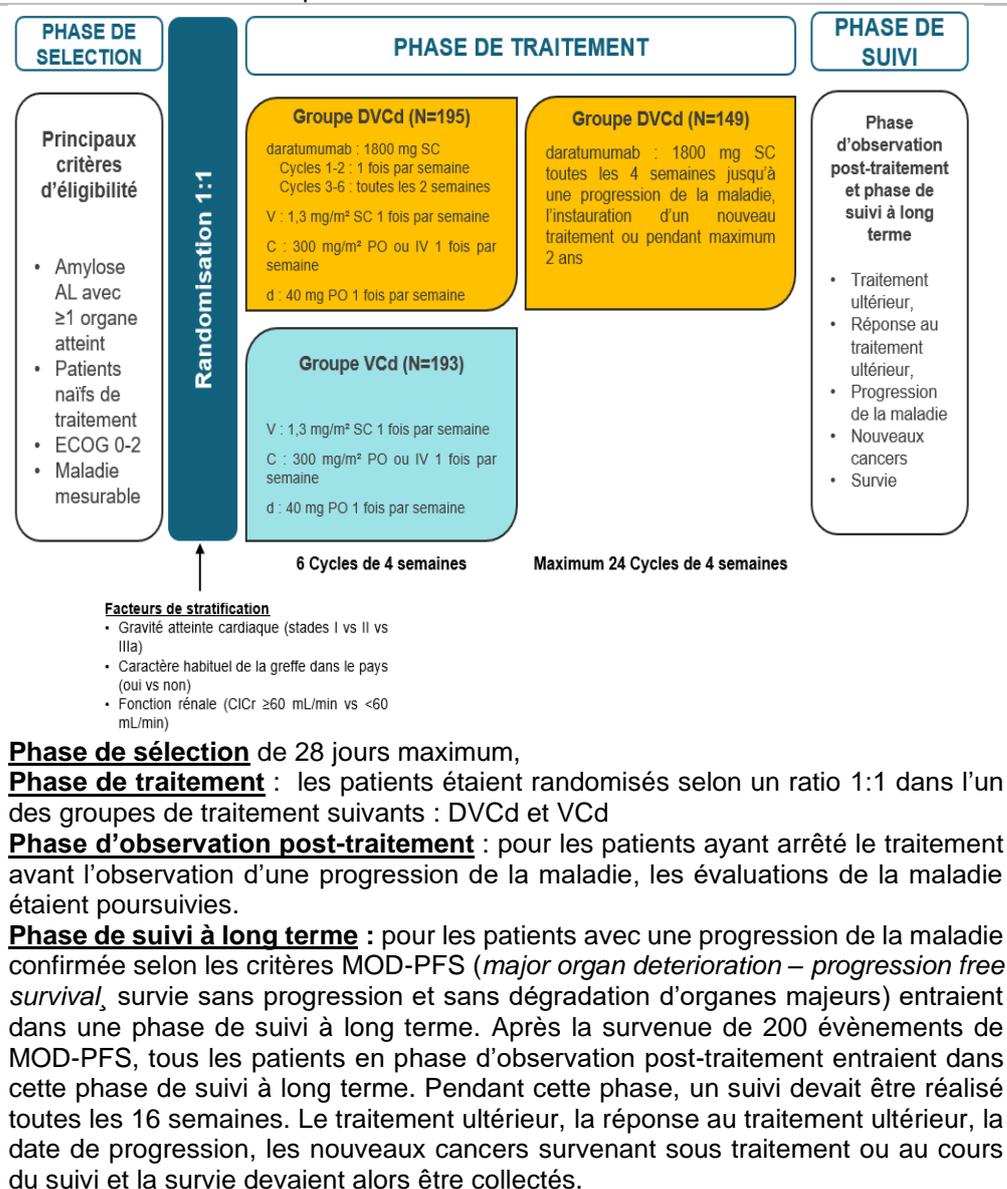
Référence	<i>A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared with CyBorD in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis⁴⁰</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03201965
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'association daratumumab/bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (DVCd) par rapport à l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd) chez des patients atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée, en termes de proportion de patients avec une réponse complète hématologique (RCh).
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd). La randomisation était stratifiée selon la gravité de l'atteinte cardiaque évaluée par le score de la <i>Mayo Clinic</i> (stades I, II ou IIIa), les pays qui proposent habituellement une greffe aux patients atteints d'amylose AL systémique (oui ou non) et la fonction rénale (clairance à la créatinine ≥ 60 mL/min ou < 60 mL/min).

⁴⁰ E. Kastiris, G. Palladini, M.C. Minnema et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58.

Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 10/10/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 13/05/2021 Etude conduite dans 140 centres dans 22 pays (dont 11 centres en France ayant inclus 38 patients, soit 10% des patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients âgés de 18 ans ou plus, • Diagnostic d'amylose basé sur une détection par immunohistochimie et la positivité de la coloration rouge Congo (rouge avec biréfringence vert en lumière polarisée) sur des tissus en provenance d'un organe autre que la moelle osseuse, ou aspect caractéristique en microscopie électronique. <i>*Spécificités : pour les hommes âgés de 70 ans ou plus, et les patients d'origine africaine ; un typage des dépôts amyloïdes par spectrométrie de masse était recommandé, afin d'exclure d'autres types d'amyloses tels que l'amylose liée à l'âge ou l'amylose héréditaire.</i> • Maladie mesurable à l'inclusion définie par l'une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - immunoglobuline monoclonale sérique $\geq 0,5$ g/dL, - immunoglobuline à chaîne légère libre sérique ≥ 50 mg/L et un ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal ou une différence entre les chaînes légères libres impliquées et non impliquées (dFLC, <i>difference between involved and uninvolved free light chains</i>) ≥ 50 mg/L. • Au moins un organe atteint par l'amylose AL systémique selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cœur</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ épaissement de la paroi cardiaque >12 mm à l'échographie sans aucune autre cause, ou ○ NT-proBNP >332 ng/L en l'absence d'insuffisance rénale ou de fibrillation atriale, - <u>Rein</u> : protéinurie de 24 heures $> 0,5$ g/j, principalement l'albumine, - <u>Foie</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ hépatomégalie >15 cm en l'absence d'insuffisance cardiaque, ou ○ phosphatase alcaline >1 à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), - <u>Systeme nerveux</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ atteinte périphérique clinique: neuropathie périphérique symétrique sensorimoteur des membres inférieur, ○ atteinte dysautonomique: trouble de vidange gastrique, pseudo-obstruction, dysfonctionnement vésicale évocateur, - <u>Tractus gastro-intestinal</u> : vérification directe de la biopsie avec symptômes - <u>Poumon</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ signes respiratoires avec présence de dépôts amyloïdes sur biopsie, ○ syndrome interstitiel à la radiographique pulmonaire, - <u>Tissus mous</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ macroglossie, arthropathie, signes d'épaulette, ○ purpura périorbitaire, ○ épaissement cutané confirmé par biopsie positive, ○ myopathie par biopsie ou pseudo-hypertrophie, ○ biopsie des ganglions lymphatiques positive, ○ syndrome du canal carpien, - Indice de performance <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0, 1 ou 2.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de traitement pour l'amylose AL systémique ou le myélome multiple (y compris les traitements anti-CD38), à l'exception d'une exposition maximale de 160 mg de dexaméthasone (ou d'un corticostéroïde équivalent) avant la randomisation, • Diagnostic antérieur ou actuel de myélome multiple, y compris la présence d'une maladie osseuse lytique, de plasmocytomes, d'un taux de plasmocytes dans la moelle osseuse $\geq 60\%$, ou d'une hypercalcémie, • Affection cardiaque cliniquement significative, • Greffe de cellules souches prévue dans les 6 premiers cycles de traitement (la collecte de cellules souches lors des 6 premiers cycles de traitement est autorisée),

- Antécédents de cancer autre que l'amylose AL systémique dans les 3 ans précédant la randomisation, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau, des carcinomes *in situ* du col de l'utérus ou du sein (ou toute autre lésion non invasive qui, selon l'investigateur, est considérée comme guérie avec un risque minimal de récurrence dans les 3 ans),
- Bronchopneumopathie obstructive chronique avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) <50% de sa valeur théorique, asthme non contrôlé ou antécédents d'asthme persistant modéré ou sévère dans les 2 ans,
- Séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite B ou au virus de l'hépatite C,
- Neuropathie périphérique sensorielle de grade 2 ou douloureuse de grade 1,
- Toute affection concomitante cliniquement significative,
- Amylose autre qu'une amylose AL systémique,
- Intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant le 1^{er} jour du cycle 1 de traitement, ou prévue dans la période de participation à l'étude ou dans les 2 semaines suivant l'administration de la dernière dose de traitement,
- Patients sous traitement interagissant avec le cytochrome CYP3A4, à moins qu'ils ne puissent arrêter ce traitement dans les ≥5 demi-vies précédant l'administration de la première dose du traitement à l'étude.

Schéma de l'étude



	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe daratumumab/bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (DVCd)</u> : les patients étaient traités par l'association DVCd pour une durée maximale de 6 cycles de traitement (24 semaines), puis les patients pouvaient recevoir du daratumumab en monothérapie jusqu'à une progression de la maladie, l'instauration d'un nouveau traitement ou un maximum de 24 cycles de traitement (environ 2 ans) ; les patients recevaient donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab : une dose de 1800 mg par voie sous-cutanée (SC) 1 fois par semaine pendant 8 semaines (cycles 1 et 2), puis une dose de 1800 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines (cycles 3 à 6), puis une dose de 1800 mg toutes les 4 semaines (cycles 7 et +) jusqu'à une progression de la maladie, l'instauration d'un nouveau traitement ou un maximum de 24 cycles de traitement (environ 2 ans). • Bortézomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie SC, 1 fois par semaine pendant 24 semaines (cycles 1 à 6). • Cyclophosphamide : une dose de 300 mg/m² IV ou PO 1 fois par semaine pendant 24 semaines (cycles 1 à 6). • Dexaméthasone : une dose de 40 mg PO 1 fois par semaine (ou 20 mg par semaine si patients >70 ans, IMC<18,5, hypervolémie, diabète mal contrôlé ou intolérance antérieure à la corticothérapie). <p><u>Groupe bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd)</u> : les patients étaient traités par l'association VCd pour une durée maximale de 6 cycles de traitement (24 semaines). Les patients recevaient donc :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib : une dose de 1,3 mg/m² par voie SC, 1 fois par semaine pendant 24 semaines (cycles 1 à 6). • Cyclophosphamide : une dose de 300 mg/m² IV ou PO 1 fois par semaine pendant 24 semaines (cycles 1 à 6). • Dexaméthasone : une dose de 40 mg PO 1 fois par semaine (ou 20 mg par semaine si patients >70 ans, IMC<18,5, hypervolémie, diabète mal contrôlé ou intolérance antérieure à la corticothérapie). <p>Afin de réduire le risque de réaction liée à l'administration, une prémédication devait être administrée à tous les patients 1 à 3 heures avant chaque administration de daratumumab : dexaméthasone à la dose de 20 mg PO + paracétamol 650-1000 mg IV ou PO + diphenhydramine 25-50 mg IV ou PO (± montelukast 10 mg PO à J1 du cycle 1).</p> <p>Afin de prévenir les réactions retardées liées à l'administration, un traitement post-administration était également prévu, notamment chez les patients à risque de complications respiratoires.</p> <p>Pour l'ensemble des traitements, en cas d'intolérance, des réductions de dose ou des interruptions de traitement pouvaient être mises en œuvre, selon un schéma décrit par le protocole.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : les traitements / soins de supports suivants pouvaient être utilisés au cours de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • médicaments antiviraux, antibiotiques et antifongiques ; • facteurs de stimulation des colonies, érythropoïétine, transfusion de plaquettes et globules rouges ; • G-CSF / plérixafor / dose unique de cyclophosphamide pour la mobilisation des cellules souches.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patients avec une réponse complète hématologique (RCh), évaluée par un comité indépendant en aveugle (dans la population ITT) selon les critères modifiés de <i>Comenzo et al.</i> (2012) et définie, par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une immunofixation négative dans le sérum et l'urine ; - si le taux de chaînes légères libres impliquées était inférieur à la LSN, la normalisation du taux de chaînes légères libres non impliquées et de la dFLC n'était pas requise pour conclure à une RCh ;

	<ul style="list-style-type: none"> - la RC devait être confirmée par une seconde évaluation pendant ou après le traitement.
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La MOD-PFS évaluée par un comité indépendant en aveugle et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue : <ul style="list-style-type: none"> - du décès quelle qu'en soit la cause ; - ou d'une dégradation d'organes majeurs correspondant à une insuffisance cardiaque (nécessité de transplantation cardiaque, d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou d'un ballon intra-aortique) ou rénale (en phase terminale, nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale) ; - ou d'un événement marqueur de progression hématologique. 2. La survie globale, définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. <p><u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients avec une RCh à 6 mois, - délai de réponse hématologique (délai entre la date de la randomisation et la date à laquelle le patient répondait au minimum, aux critères d'une réponse partielle) - taux de réponse d'organe (proportion de patients avec une atteinte d'organe à l'inclusion ayant obtenu une réponse d'organe) <p>La qualité de vie a été évaluée sur la base des échelles EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L et SF-36.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon, incluant 180 patients par groupe de traitement, a été calculée selon l'hypothèse d'une proportion de patients avec une RCh de 25% dans le groupe VCd et d'une amélioration du taux de RCh de 15% dans le groupe DVCd, se traduisant par une proportion de patients avec une RCh de 40% dans le groupe DVCd. Cette taille d'échantillon fournirait >85% de puissance pour détecter une amélioration du taux de RCh de 15%, avec un risque α bilatéral de 0,05.</p> <p>L'observation de 200 évènements définissant la MOD-PFS fournirait une puissance d'environ 80% pour détecter une diminution du risque de progression hématologique, de dégradation d'organes majeurs ou de décès de 33% en faveur du groupe DVCd, avec un hazard ratio (HR) de 0,67, au seuil de significativité de 5%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Taux de réponse et de progression évalués par un comité indépendant, en aveugle</u></p> <p>L'évaluation des taux de réponse et de progression a été réalisée selon les « Recommandations pour la conduite et le report des essais cliniques dans l'amylose AL systémique » par <i>Comenzo et al. (2012)</i>⁴¹ et la réponse et la progression rénale selon les critères de <i>Palladini et al. (2014)</i>²⁴. De plus, des recommandations récentes concernant l'évaluation de la réponse ont été prises en compte afin de déterminer le taux de RCh.</p> <p>Les taux de réponse et de progression ont été évalués par un comité indépendant, en aveugle lors de l'analyse principale. Une analyse de sensibilité de la réponse hématologique selon un algorithme informatisé devait être réalisée.</p> <p><u>Analyse du critère principal</u></p> <p>La RCh, évaluée par un comité indépendant, a été analysée par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon les facteurs de stratification à la randomisation, dans la population ITT. Les résultats ont été exprimés par des odds ratio (et leurs intervalles de confiance à 95%).</p> <p><u>Analyse des critères secondaires hiérarchisés</u></p> <p><i>MOD-PFS</i></p>

⁴¹ Comenzo RL et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* (2012) 26, 2317–2325.

D'après le schéma de l'étude, les patients avec une réponse hématologique suboptimale ou une aggravation de l'atteinte d'organe pouvaient recevoir un traitement d'intensification avant de présenter un évènement de MOD-PFS. Afin d'évaluer la MOD-PFS en tenant compte de l'effet potentiel d'une thérapie ultérieure, l'analyse principale a été réalisée selon la méthode d'estimation pondérée par l'inverse de la probabilité d'être censuré (IPWC, *inverse probability of censoring weight*) décrite par Robins et Finkelstein (2000).

Règles de censure :

- les patients ayant débuté un nouveau traitement, en l'absence d'évènement de MOD-PFS, ont été censurés à la date de dernière évaluation de la maladie précédant le nouveau traitement,
- les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement ont été censurés à la date de la dernière évaluation de la maladie,
- les patients n'ayant pas rapporté d'évènement de MOD-PFS et toujours en vie à la date de clôture de la base ont été censurés à la date de la dernière évaluation de la maladie,
- les patients sans évaluation postérieure à la date de randomisation ont été censurés à cette date.

Survie globale

En raison du faible nombre de décès attendus lors de l'analyse finale, la distribution de la survie globale dans les deux groupes de traitement devait être comparée selon un test du log-rank non stratifié.

Les hazard ratios (et leurs intervalles de confiance à 95 %) ont été estimés par un modèle de régression non stratifié de Cox, avec le traitement comme seule variable explicative.

La méthode de Kaplan Meier a été utilisée afin d'estimer la distribution de la survie globale dans chaque groupe de traitement.

Séquence hiérarchique

Les critères secondaires majeurs ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole (*cf.* ordre hiérarchique décrit ci-dessus), avec un risque alpha bilatéral de 0,05, utilisant la méthode proposée par Tang et Geller (1999).

Analyses intermédiaires et finales

Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole :

- une première analyse intermédiaire réalisée après que 30 patients aient reçu au moins un cycle de traitement dans chaque bras dans le but d'évaluer la tolérance des traitements ;
- et une seconde analyse intermédiaire réalisée après qu'au moins 180 patients aient reçu au moins 6 cycles de traitement dans le but d'évaluer une nouvelle fois la tolérance et l'efficacité des traitements.

L'étude pouvait être arrêtée lors de cette seconde analyse intermédiaire ; si le taux de RCh était similaire ou inférieur dans le groupe DVCd par rapport au groupe VCd, ou si la supériorité de DVCd vs VCd était établie au seuil de significativité bilatéral de 0,0001. L'arrêt de l'étude était décidé par un comité indépendant.

L'analyse principale devait être conduite lorsque l'ensemble des patients inclus avait reçu au moins 6 cycles de traitement et que le risque alpha bilatéral consommé était de 0,04999.

Analyses de sensibilité et en sous-groupes

Différentes analyses de sensibilité étaient prévues au protocole ainsi que des analyses en sous-groupes selon : le sexe, l'âge, l'origine ethnique, le poids, le stade cardiaque, les pays qui proposent habituellement une greffe aux patients atteints d'amylose AL systémique, la fonction rénale, l'atteinte cardiaque, le taux d'alcaline phosphatase, la dFLC, la translocation t(11 ;14), le risque cytogénétique et l'indice de performance ECOG.

Population d'analyse

- **Population ITT** : correspond à l'ensemble des patients randomisés. Cette population a été utilisée pour les analyses des caractéristiques des patients à l'inclusion, les critères d'efficacité et de qualité de vie.
- **Population de tolérance** : correspond à tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.

Principaux amendements au protocole

Trois amendements au protocole ont été réalisés, tous adoptés avant la date de cut-off pour l'analyse principale (14/02/2020).

Amendement n°	Principaux points d'intérêt
Amendement 1 (03/04/2018)	<ul style="list-style-type: none"> - Clarifier les règles de censures pour le délai jusqu'à réponse hématologique et le délai jusqu'à réponse d'organe. - Spécifier que la stratification selon la gravité de l'atteinte cardiaque sera basée sur le score de la <i>Mayo Clinic</i>. - Clarifier la définition de la progression hématologique pour y inclure le niveau de protéine monoclonale > seuil pour qualifier la progression. - Mise à jour des critères de la réponse rénale selon <i>Palladini 2014</i>. - Détailler la prévention et la gestion des réactions liées à l'administration du daratumumab.
Amendement 2 (23/01/2019)	Clarifications relatives à l'identification d'un nouveau risque important : la réactivation HBV.
Amendement 3 (10/10/2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait de la PFS des critères secondaires, ajout de la HemPFS aux critères exploratoires et ajout du taux de RCh à 6 mois. - Spécifier que les analyses des taux et des délais de réponse/progression d'organe seront réalisées indépendamment pour chaque organe atteint à l'inclusion (cœur, rein, foie). - Spécifier qu'une augmentation transitoire de NT-proBNP, troponine T, de la protéinurie sur 24h et de l'alkaline phosphatase, ou une diminution transitoire de l'eGFR ne conduisent pas à conclure à une progression d'organe dans le cas où cela persiste <6 mois et que les niveaux sont revenus aux niveaux à l'inclusion ou mieux. - Clarifier les critères de RCh afin d'exclure la normalisation du niveau d'uFLC ou de la dFLC. - Ajout de la confirmation d'une progression hématologique par une seconde évaluation avant de conclure à une MOD-PFS.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 388 patients ont été randomisés dans l'étude, avec 195 patients dans le groupe DVCd et 193 patients dans le groupe VCd. Parmi ces patients, 193 (99,0%) et 188 (97,4%) ont reçu au moins une dose de traitement dans les groupes DVCd et VCd, respectivement (population de tolérance). Les arrêts de traitement ont concerné 26,9 % (n=52/195) des patients du groupe DVCd et 36,2 % (n=68/193) des patients du groupe VCd. Les principales causes d'arrêt étaient la survenue d'événements indésirables chez 4,2 % (n=16/388) des patients au total, d'un décès pour 10,4 % (n=20/195) des patients du groupe DVCd et 7,4 % (n=14/193) des patients du groupe VCd, l'instauration d'un nouveau traitement pour l'amylose systémique chez 2,6 % (n=5/195) des patients du groupe DVCd et 12,2 % (n=23/193) des patients du groupe VCd et la progression de la maladie pour 1 % (n=2/195) des patients du groupe DVCd et 5,9 % (n=11/193) des patients du groupe VCd. De plus, 13,9 % (n=54/188) des patients sont sortis de l'étude pour cause de décès.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes (58 %), l'âge moyen était de 63,1 (9,94) ans (Tableau 1). L'indice ECOG était de 0 chez 41,5 % des patients et de 1 chez 49,5 % des patients ; seuls 9 % des patients avaient un score ECOG de 2 à l'inclusion. Les principaux organes atteints étaient le cœur (71,4 %) les reins (59 %) et les tissus mous (27,3 %). Le score d'atteinte cardiaque selon le score de la Mayo clinic était de I chez 23,2 % des patients, de II chez 40,2 % des patients et de IIIa chez 34,5 % des patients.

Une majorité des patients ont reçu des traitements concomitants (97,1 %) : les traitements concomitants les plus utilisés étaient des antiviraux à usage systémique (76,1 %), des antibiotiques à usage systémique (71,1 %) et des antiacides (52,5 %). Les traitements concomitants utilisés plus

fréquemment dans le groupe DVCd par rapport au groupe VCd (différence $\geq 10\%$) étaient les antibiotiques à usage systémique (78,8 % vs 63,3 %), macrolides, lincosamides et streptogramines (19,2 % vs 5,9 %), les antiacides (57,5 % vs 47,3 %) et les analgésiques (49,7 % vs 36,7 %).

Le taux de patients ayant reçu un traitement d'intensification lié à une réponse hématologique suboptimale était de 9,8 % dans le groupe DVCd et 42 % dans le groupe VCd. Le traitement de renforcement le plus fréquemment rapporté était le melphalan (7,2 %) dans le groupe DVCd et le daratumumab IV (25,5 %) dans le groupe VCd.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ANDROMEDA

	VCd N=193	DVCd N=195	Total N=388
Caractéristiques démographiques			
Age, années			
Moyenne (écart-type)	64,0 (9,66)	62,2 (10,16)	63,1 (9,94)
Catégorie, n (%)			
<65 ans	97 (50,3%)	108 (55,4%)	205 (52,8%)
≥ 65 ans	96 (49,7%)	87 (44,6%)	183 (47,2%)
Sexe, n (%)			
Femme	76 (39,4%)	87 (44,6%)	163 (42,0%)
Homme	117 (60,6%)	108 (55,4%)	225 (58,0%)
Indice ECOG, n (%)			
0	71 (36,8%)	90 (46,2%)	161 (41,5%)
1	106 (54,9%)	86 (44,1%)	192 (49,5%)
2	16 (8,3%)	19 (9,7%)	35 (9,0%)
Caractéristiques liées à la maladie			
Temps depuis le diagnostic initial d'amylose AL systémique, jours			
Moyenne (écart-type)	62,4 (90,70)	101,5 (220,22)	82,1 (169,63)
Catégorie, n (%)			
≤ 30 jours	55 (28,5%)	51 (26,2%)	106 (27,3%)
>30-60 jours	83 (43,0%)	74 (37,9%)	157 (40,5%)
>60 jours	55 (28,5%)	70 (35,9%)	125 (32,2%)
Isotype de l'amylose AL systémique, n (%)			
Lambda	149 (77,2%)	158 (81,0%)	307 (79,1%)
Kappa	44 (22,8%)	37 (19,0%)	81 (20,9%)
Organes atteints, n (%)			
Cœur	137 (71,0%)	140 (71,8%)	277 (71,4%)
Rein	114 (59,1%)	115 (59,0%)	229 (59,0%)
Foie	16 (8,3%)	15 (7,7%)	31 (8,0%)
Tractus gastrointestinal	29 (15,0%)	30 (15,4%)	59 (15,2%)
Poumon	5 (2,6%)	3 (1,5%)	8 (2,1%)
Système nerveux	33 (17,1%)	42 (21,5%)	75 (19,3%)
Système nerveux périphérique	24 (12,4%)	32 (16,4%)	56 (14,4%)

	VCd N=193	DVCd N=195	Total N=388
Système nerveux autonome	11 (5,7%)	11 (5,6%)	22 (5,7%)
Tissus mous	55 (28,5%)	51 (26,2%)	106 (27,3%)
Nombre d'organes atteints			
Moyenne (écart-type)	2,0 (1,03)	2,0 (0,97)	2,0 (1,00)
Catégorie, n (%)			
1 organe	68 (35,2%)	66 (33,8%)	134 (34,5%)
2 organes	77 (39,9%)	76 (39,0%)	153 (39,4%)
≥3 organes	48 (24,9%)	53 (27,2%)	101 (26,0%)
Atteinte cardiaque évaluée par le score de la Mayo Clinic, n (%)			
I	43 (22,3%)	47 (24,1%)	90 (23,2%)
II	80 (41,5%)	76 (39,0%)	156 (40,2%)
IIIa	64 (33,2%)	70 (35,9%)	134 (34,5%)
IIIb	6 (3,1%)	2 (1,0%)	8 (2,1%)
Stade de la maladie rénale chronique, n (%)			
I	55 (28,5%)	60 (30,8%)	115 (29,6%)
II	76 (39,4%)	69 (35,4%)	145 (37,4%)
III	41 (21,2%)	51 (26,2%)	92 (23,7%)
IV	21 (10,9%)	15 (7,7%)	36 (9,3%)
Risque cytogénétique, n (%) *			
Haut risque	19 (11,4%)	17 (11,0%)	36 (11,2%)
Risque standard	147 (88,6%)	138 (89,0%)	285 (88,8%)
Biomarqueurs relatifs à l'amylose AL systémique			
Ratio de chaînes légères libres sériques kappa/lambda anormal, n/N (%)	151/193 (78,2%)	147/195 (75,4%)	298/388 (76,8%)
dFLC, mg/L			
Moyenne (écart-type)	487,9 (1192,63)	337,3 (474,38)	412,2 (907,83)
Taux de plasmocytes dans la moelle osseuse, %			
Moyenne (écart-type)	12,0 (9,86)	13,3 (9,96)	12,7 (9,92)
NT-proBNP, ng/L			
Moyenne (écart-type)	2433,0 (2565,88)	2219,5 (2260,39)	2325,7 (2416,41)
*Le risque cytogénétique a été déterminé par FISH ou caryotype. Un haut risque cytogénétique est défini par t (4 ;14), t (14 ;16) et délétion 17p (FISH), ou t (4 ;14), délétion 17p (caryotype).			

► **Critère de jugement principal : proportion de patients avec une réponse complète hématologique (RCh), évaluée par un comité de revue indépendant, en aveugle (population ITT)**

La supériorité du protocole DVCd a été démontrée par rapport au protocole VCd sur la proportion de patients avec une RCh (critère de jugement principal), qui était de 53,3 % IC 95 % [46,1 ; 60,5] dans le groupe DVCd versus 18,1 % IC 95 % [13,0 ; 24,3] dans le groupe VCd (OR=5,13, IC 95 % [3,22 ; 8,16] p<0,0001).

Les analyses de sensibilité prévues au protocole ont confirmé les résultats sur ce critère.

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés évalués par un comité de revue indépendant en aveugle (population ITT)**

Survie sans progression et sans dégradation d'organe majeure (MOD-PFS)

Après 11,4 mois de suivi médian, le risque de survenue d'un événement de MOD-PFS n'a pas différé de manière statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, avec un HR=0,580, IC95 % [0,363 ; 0,926], p=0,0211 (seuil supérieur au seuil de significativité prédéfini au protocole (p=0,00136)), la séquence hiérarchique a donc été interrompue.

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé suivant était la survie globale et n'a donc pu être analysé. A noter qu'après un suivi médian de 11,4 mois, les données de survie globale étaient encore immatures.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

Ces critères sont considérés comme exploratoires.

- **Proportion de patients avec une RCh à 6 et 12 mois**

Les taux de RCh suivants ont été observés dans le groupe DVCd et le groupe VCd respectivement :

- à 6 mois : 49,7% et 14,0%,
- à 12 mois : 28,2% et 7,3%.

- **Délai d'obtention d'une réponse hématologique**

Parmi les patients avec au moins une TBRP, le délai médian d'obtention de la réponse a été de 17 et 25 jours dans les groupes DVCd et VCd, respectivement. Parmi les patients avec une RCh, le délai médian était de 60 jours dans le groupe DVCd versus 85 jours dans le groupe VCd.

- **Durée de la réponse hématologique**

Après un suivi médian de 11,4 mois, la durée médiane de RCh était non atteinte dans les deux groupes de traitement (variant de 0,85 à 17,5 mois dans le groupe DVCd et de 0,03 à 18,4 mois dans le groupe VCd).

- **Proportion de patients avec une réponse d'organe**

Les taux de réponse d'organe ont été observés à 6 mois dans le groupe DVCd et le groupe VCd respectivement :

- taux de réponse cardiaque : 41,5 % et 22,2 %,
- taux de réponse rénale : 53,8 % et 27,4 %.

► Analyse supplémentaire (cut-off du 13 mai 2021)

A titre informatif, après un suivi médian plus long (25,8 mois), les résultats suivants ont été observés dans le groupe DVCd et le groupe VCd respectivement :

- taux de RCh : 60% et 19%,
- taux de réponse cardiaque à 18 mois : 53% et 24%,
- taux de réponse rénale à 18 mois : 58% et 26%.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de façon exploratoire dans l'étude ANDROMEDA, à l'aide de plusieurs questionnaires : EORTC QLQ-C30, spécifique du cancer, ayant évalué l'état physique et émotionnel, la douleur et la fatigue, EQ-5D-5L et SF-36.

Compte tenu de la réalisation de l'étude en ouvert et du caractère exploratoire de l'analyse, aucune conclusion formelle ne peut être faite en termes de qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude ANDROMEDA

Un total de 381 patients, dont 193 dans le groupe DVCd et 188 dans le groupe VCd, a reçu au moins une dose de traitement (Population de tolérance).

Du fait de la possibilité de recevoir un traitement par daratumumab dans le groupe DVCd après 6 cycles de traitement, et ce conformément au protocole, la durée médiane d'exposition au traitement était plus longue dans le groupe DVCd par rapport au groupe VCd (9,6 mois versus 5,3 mois). Le nombre médian de cycles de traitement reçus était de 11 dans le groupe DVCd et de 6 dans le groupe VCd. Parmi les patients du groupe DVCd, 77,2 % ont reçu plus de 6 cycles de traitement.

▸ Principaux événements indésirables

Au total, 97,9 % des patients du groupe DVCd et 98,4 % des patients du groupe VCd ont rapporté au moins un événement indésirable, et parmi ces EI, 90,2 % et 89,9 % respectivement dans les groupes DVCd et VCd ont été considérés comme lié au traitement. Environ 4,2 % des EI ont conduit à l'arrêt du traitement, dans les 2 groupes.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été, dans les groupes DVCd et VCd respectivement : un œdème périphérique (35,8 % versus 36,2 %), la diarrhée (35,8 % versus 30,3 %), la constipation (34,2 % versus 28,7 %), une neuropathie périphérique sensitive (31,1 % versus 19,7 %), la fatigue (26,9 % versus 28,2 %), des nausées (26,9 % versus 27,7 %), des infections des voies respiratoires supérieures (25,9 % versus 11,2 %), et des insomnies (23,8 % versus 25,0 %).

▸ Evènements d'intérêt particuliers

Les événements indésirables d'intérêt ont été, dans le groupe DVCd et VCd respectivement : les réactions liées à l'injection (chez 7,3 % des patients), les infections (65,8 % versus 53,7 %), les infections opportunistes (11,9 % versus 8,5 %), les neuropathies périphériques (33,7 % versus 21,3 %), les affections cardiaques (32,6 % versus 21,8 %), les affections rénales et urinaires (21,2 % versus 18,1 %).

▸ Evénements indésirables graves de grade 3 ou 4

Un taux de 58,6 % et 57,4 % des patients respectivement dans les groupes DVCd et VCd ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4. Les principaux EI étaient la lymphopénie (13 % versus 10,1 %), la pneumonie (7,8 % versus 4,3 %), la diarrhée (5,7 % versus 3,7 %), l'insuffisance cardiaque (5,2 % versus 2,7 %), la neutropénie (5,2 % versus 2,7 %), la syncope (5,2 % versus 6,4 %), l'œdème périphérique (3,1 % versus 5,9 %) et l'hypokaliémie (1,6 % versus 5,3 %).

Un total de 27 patients (14,0%) et 28 patients (14,9%) sont décédés au cours de l'étude dans le groupe DVCd et dans le groupe VCd, respectivement. La cause majoritaire de décès était les atteintes cardiaques.

▸ Analyse supplémentaire (cut-off du 13 mai 2021)

Après un suivi médian de 25,8 mois, aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DARZALEX (daratumumab) (version 8.6 du 24 juin 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Interférence avec la détermination du groupe sanguin (antigène mineur) (Test de Coombs indirect positif) - Réactivation du virus de l'hépatite B
Risques importants potentiels	- Aucun

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 16 novembre 2019 au 15 novembre 2020.

Sur la période, le sepsis, l'infection à cytomégalovirus, la syncope ont été ajoutés à la section des effets indésirables des documents de référence du produit.

Une évaluation des réactions liées à la perfusion à évolution fatale a été réalisée par le laboratoire, concluant que les documents de référence du daratumumab devraient être mis à jour pour avertir que des issues fatales ont été signalées.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus (≥ 20 % des patients) observés avec le daratumumab (soit en formulation pour administration intraveineuse, soit en formulation sous-cutanée) lorsqu'il est administré en monothérapie ou en association, ont été les RLP⁴², la fatigue, les nausées, la diarrhée, la constipation, la fièvre, la toux, la neutropénie, la thrombopénie, l'anémie, l'œdème périphérique, la neuropathie sensitive périphérique et les infections des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves ont été la pneumonie, la bronchite, les infections des voies respiratoires supérieures, le sepsis, l'œdème pulmonaire, la grippe, la fièvre, la déshydratation, la diarrhée, la fibrillation auriculaire et la syncope.

Le profil de sécurité de la formulation sous-cutanée de DARZALEX était similaire à celui de la formulation intraveineuse, à l'exception d'un taux inférieur de RLP⁴². Dans l'étude de phase III MMY3012, la neutropénie était le seul effet indésirable signalé à une fréquence ≥ 5 % plus élevée pour la formulation sous-cutanée de DARZALEX, par rapport au daratumumab administré par voie intraveineuse (Grade 3 ou 4 : 13% vs 8%, respectivement). »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de DARZALEX (daratumumab) en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée repose sur une étude clinique de phase III (ANDROMEDA)⁴⁰ randomisée, versus comparateur actif, en ouvert, portant sur 388 patients dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association daratumumab/bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (DVCd) par rapport à l'association bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone (VCd) en termes de proportion de patients avec une réponse complète hématologique (RCh).

Au total, 388 patients ont été randomisés dans l'étude, avec 195 patients dans le groupe DVCd et 193 patients dans le groupe VCd.

L'indice ECOG était de 0 chez 41,5 % des patients et de 1 chez 49,5 % des patients ; seuls 9 % des patients avaient un score ECOG de 2 à l'inclusion. Les patients avaient au moins un organe atteint dont le cœur (71,4 %), les reins (59 %) et les tissus mous (27,3 %). Le score d'atteinte cardiaque selon le score de la Mayo clinic était de I chez 23,2 % des patients, de II chez 40,2 % des patients, de IIIa chez 34,5 % des patients.

Le taux de patients ayant reçu un traitement d'intensification lié à une réponse hématologique suboptimale était de 9,8 % dans le groupe DVCd et 42 % dans le groupe VCd. Le traitement de renforcement était le melphalan (7,2 %) dans le groupe DVCd et le daratumumab IV (25,5 %) dans le groupe VCd.

⁴² Réactions liées à la perfusion

► Efficacité (dont qualité de vie)

La supériorité du protocole DVCd a été démontrée par rapport au protocole VCd sur la proportion de patients avec une RCh (critère de jugement principal), qui était de 53,3 % IC 95 % [46,1 ; 60,5] dans le groupe DVCd versus 18,1 % IC 95 % [13,0 ; 24,3] dans le groupe VCd (OR=5,13, IC 95 % [3,22 ; 8,16] $p < 0,0001$).

Les analyses de sensibilité prévues au protocole ont confirmé le résultat sur ce critère.

Après 11,4 mois de suivi médian, le risque de survenue d'un événement de MOD-PFS ou survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a pas différé de manière statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, avec un HR=0,580, IC95 % [0,363 ; 0,926], $p=0,0211$ (soit un seuil supérieur au seuil de significativité prédéfini au protocole ($p=0,00136$)) ; la séquence hiérarchique a donc été interrompue.

Le second critère de jugement secondaire hiérarchisé, à savoir la survie globale, n'a pu être analysé en raison de l'interruption de la séquence hiérarchique.

L'analyse exploratoire de la qualité de vie dans cette étude en ouvert ne permet pas de tirer de conclusion formelle sur ce critère.

► Tolérance

Un total de 381 patients, dont 193 dans le groupe DVCd et 188 dans le groupe VCd, a reçu au moins une dose de traitement (Population de tolérance).

Du fait de la possibilité de recevoir un traitement par daratumumab dans le groupe DVCd après 6 cycles de traitement, et ce conformément au protocole, la durée médiane d'exposition au traitement était plus longue dans le groupe DVCd par rapport au groupe VCd (9,6 mois versus 5,3 mois).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été, dans les groupes DVCd et VCd respectivement : un œdème périphérique (35,8 % versus 36,2 %), la diarrhée (35,8 % versus 30,3 %), la constipation (34,2 % versus 28,7 %), une neuropathie périphérique sensitive (31,1 % versus 19,7 %), la fatigue (26,9 % versus 28,2 %), des nausées (26,9 % versus 27,7 %), des infections des voies respiratoires supérieures (25,9 % versus 11,2 %), et des insomnies (23,8 % versus 25,0 %).

Un taux de 58,6 % et 57,4 % des patients respectivement dans les groupes DVCd et VCd ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4.

► Discussion

La supériorité de DVCd par rapport à VCd a été démontrée chez des patients adultes atteints d'amylose AL systémique nouvellement diagnostiquée avec atteinte d'organe, non symptomatique et sans greffe de CSH prévue, uniquement sur le critère de réponse hématologique complète avec une quantité d'effet importante. Une différence statistiquement significative en faveur de l'association DVCd a été mise en évidence en termes de RCh, par rapport à l'association VCd, avec 53,3 % IC 95 % [46,1 ; 60,5] dans le groupe DVCd versus 18,1 % IC 95 % [13,0 ; 24,3] dans le groupe VCd (OR=5,13, IC 95 % [3,22 ; 8,16] $p < 0,0001$).

Toutefois, le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS) n'a pas différé de manière statistiquement significative entre ces deux groupes (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé). Par ailleurs, les critères pour définir la dégradation cardiaque majeure (à savoir l'insuffisance cardiaque avec nécessité de transplantation cardiaque, d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou d'un ballon intra-aortique) ont une pertinence clinique discutable en raison de leur survenue tardive dans l'évolution de la maladie. A noter que la publication de cette étude⁴⁰ ne fait pas mention de l'absence de significativité statistique du résultat sur ce critère MOD-PFS.

Au total, on ne dispose d'aucune démonstration de supériorité du protocole DVCd par rapport au protocole VCd sur les critères cliniques pertinents que sont l'absence de dégradation ou l'amélioration des organes atteints.

L'analyse sur le critère cliniquement pertinent de la survie globale n'a pas été possible étant donné l'interruption de l'analyse hiérarchisée en amont, ce qui est regrettable compte tenu de la mortalité importante de cette maladie et de la pertinence clinique de ce critère.

Malgré l'intérêt que représente la réponse hématologique complète pour les patients, car elle permet d'éviter la production de chaînes légères, il n'a pas été établi de relation formelle entre la réponse hématologique complète et une absence de la détérioration d'organes ou leur amélioration, ou la survie globale.

Le profil de tolérance dans l'extension d'indication est semblable à celui déjà connu de la spécialité DARZALEX (daratumumab).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbidité est démontré uniquement sur la réponse hématologique, mais pas sur les critères cliniques pertinents que sont l'atteinte d'organes. Faute de données robustes, un impact supplémentaire sur la mortalité et la qualité de vie n'est pas attendu.

En conséquence, DARZALEX (daratumumab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
Amylose à chaînes légères systémique				
AMY3001 Andromeda	Phase 3, ouverte	Daratumumab SC +bortézomib + cyclophosphamide+ dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + cyclophosphamide+ dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association chez les patients nouvellement diagnostiqués	Octobre 2017

8.5.2 Dans d'autres indications

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
Myélome multiple indolent				
SMM3001 Aquila	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC monothérapie <i>versus</i> surveillance	Patients présentant un myélome multiple indolent à haut risque	Novembre 2017
SMM2001 Centaurus	Phase 2, randomisée	Trois schémas posologiques de daratumumab	Patients avec myélome multiple asymptomatique	Mai 2015
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients éligibles à la greffe				
MMY3006 Cassiopeia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab +bortézomib + thalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	Septembre 2015

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	Avril 2018
MMY3014 Perseus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone Tous deux suivis d'un entretien	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple éligibles à la greffe	Décembre 2018
MMY3021 Auriga	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + lénalidomide <i>versus</i> lénalidomide en entretien post-greffe	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple ayant reçu une greffe	Avril 2019
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients non éligibles à la greffe				
MMY3007 Alcyone	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone <i>versus</i> bortézomib + melphalan + prednisone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Février 2015
MMY3008 Maia	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple non éligibles à la greffe	Mars 2015
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à bortézomib + melphalan + prednisone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	Avril 2018
MMY3019 Cépheus	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone en entretien <i>versus</i> bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone suivi de lénalidomide + dexaméthasone en entretien	Patients en première ligne de traitement du myélome multiple pour lesquels la greffe n'est pas considérée en 1 ^{ère} intention	Novembre 2018
Myélome multiple en rechute				
MMY 3003 Pollux	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> lénalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Juin 2014
MMY 3004 Castor	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone <i>versus</i> bortézomib + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Septembre 2014
MMY3013 Apollo	Phase 3, ouverte, comparative	Daratumumab SC + pomalidomide + dexaméthasone <i>versus</i> pomalidomide + dexaméthasone	Patients en rechute ou réfractaires à au moins une ligne de traitement	Juin 2017
MMY3012 Columba	Phase 3, ouverte,	Daratumumab SC <i>versus</i> daratumumab IV	Forme sous-cutanée du daratumumab	Octobre 2017

Etude clinique	Design de l'étude	Intervention(s) comparée(s)	Population d'étude	Début d'étude
	comparative, non-infériorité			
MMY2040 Pléiades	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC en association (à lénalidomide + dexaméthasone ou carfilzomib + dexaméthasone)	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en première ligne et en rechute	Avril 2018
MMY2065 Lynx	Phase 2, ouverte	Daratumumab SC + carfilzomib+dexaméthasone <i>versus</i> carfilzomib+dexaméthasone	Forme sous-cutanée du daratumumab en association en rechute Retraitement	Mars 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

La stratégie thérapeutique actuelle repose sur des chimiothérapies visant à éliminer le clone plasmocytaire B responsable de la sécrétion des chaînes légères amyloïdogènes, et non les dépôts eux-mêmes. Cette population de cellules étant dans 90% des cas d'origine plasmocytaire, les traitements du myélome multiple sont recommandés et utilisés pour traiter l'amylose AL systémique. Les traitements permettent de supprimer la production du précurseur pathologique des dépôts amyloïdes, mais la réduction de l'altération des organes est un objectif difficilement réalisable dans la mesure où le processus de dépôt amyloïde est le plus souvent irréversible, et où le diagnostic de la maladie est souvent retardé. La prise en charge de l'amylose AL systémique constitue une urgence thérapeutique ; un traitement efficace doit être administré le plus tôt possible, avant la survenue de dommages irréversibles.

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

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

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

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

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

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

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

Place de DARZALEX (daratumumab) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone sur la réponse hématologique complète, et malgré l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS), et l'absence de résultats robustes sur la survie globale, le protocole DVCd est actuellement le traitement à privilégier pour les patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légère (AL) nouvellement diagnostiquée.

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'amylose à chaîne légère (AL) systémique est un trouble hématologique rare et potentiellement mortel.
- ▶ La spécialité DARZALEX (daratumumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de DARZALEX (daratumumab) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf paragraphe 05).
- ▶ DARZALEX (daratumumab) en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone est le traitement à privilégier dans cette indication.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par DARZALEX (daratumumab) au besoin identifié en termes :
 - d'impact supplémentaire démontré uniquement en termes de réponse hématologique complète, mais pas en termes d'atteinte d'organes, et dans un contexte où la survie globale est exploratoire,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie faute de données robustes,

- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins ou de vie du patient, DARZALEX (daratumumab) 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 DARZALEX (daratumumab) est important dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée, en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée, en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de DARZALEX (daratumumab) au protocole VCd comprenant l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (correspondant au protocole DVCd) en termes de réponse hématologique complète (critère de jugement principal pertinent), par rapport à l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone (protocole VCd) avec respectivement 53 % versus 18 % soit un OR=5,13, IC95% [3,22 ; 8,18], $p < 0,0001$) dans une étude de phase III, randomisée, ouverte ayant inclus des patients nouvellement diagnostiqués avec au moins une atteinte d'organe,

mais au regard :

- de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative du protocole DVCd par rapport au protocole VCd sur le risque de survenue d'un événement de survie sans progression et sans dégradation d'organes majeurs (MOD-PFS) (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- de l'absence de données robustes sur la survie globale (second critère de jugement secondaire hiérarchisé), l'analyse hiérarchisée ayant été interrompue en amont de ce critère,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie qui était un critère exploratoire,

la Commission considère que **DARZALEX (daratumumab), en association au bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib + cyclophosphamide + dexaméthasone, dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.**

010.3 Population cible

La population cible de DARZALEX (daratumumab) correspond aux patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée.

Six études ont évalué l'incidence de l'amylose AL systémique principalement aux Etats-Unis et en Europe^{Erreur ! Signet non défini.,43,44,45,46,47}. En France, l'incidence annuelle a été estimée à 12,5 cas par

⁴³ Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmstead County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992;79:1817–22.

⁴⁴ Pinney, J. H. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 161, 525–532 (2013).

⁴⁵ Hemminki, K., Li, X., Forsti, A., Sundquist, J. & Sundquist, K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health* 12, 974 (2012)

⁴⁶ Aguirre, M. A. et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid* 23, 184–187 (2016).

⁴⁷ Quock, T. P., Yan, T., Chang, E., Guthrie, S. & Broder, M. S. Healthcare resource utilization and costs in amyloid light-chain amyloidosis: a real-world study using US claims data. *J. Comp. Eff. Res.* 7, 549–559 (2018)

millions d'habitants, sur la base d'un registre de la région Limousin entre 2012 et 2016 **Erreur ! Signet non défini.** ; transposée à la population adulte française (n= 52 641 954 au 1^{er} janvier 2020)⁴⁸, cela représente un maximum de 700 cas incidents en France, en 2020.

La population cible de DARZALEX (daratumumab) est estimée à un maximum de 700 cas incidents par an.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴⁸ Insee. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 septembre 2021 Date d'examen : 5 janvier 2022 Date d'adoption : 19 janvier 2022 Date d'audition du laboratoire : 16 février 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association française contre l'amylose
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>DARZALEX (daratumumab 1 800 mg, solution injectable</u> Boîte de 1 flacon de 15 mL (CIP : 34009 302 122 0 2)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/06/2020 Extension d'indication en date du 21/06/2021 dans le traitement des patients adultes atteints d'amylose systémique à chaînes légères (AL) nouvellement diagnostiquée. Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 25/05/2018) Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) La première administration doit être réalisée en milieu hospitalier
Code ATC	L01XC24 Anticorps monoclonaux

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire