VEILLE

Dénomination Commune Internationale

Daratumumab

Nom commercial

Darzalex®

MEDICAMENT ORPHELIN

04/2016 : ANSM/ **Octroi ATU de cohorte.**

05/2016 :

- **AMM européenne** dans le « myélome multiple (MM) en **rechute et réfractaire**, en **monothérapie** chez les patients adultes pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ».
- **Avis du collège de la HAS** portant sur l'identification d'alternatives thérapeutiques pour un médicament post-ATU

06/2016 : ANSM/ **Fin ATU de cohorte**.

04/2017 : Extension d'AMM dans le « **MM ≥ L2 en association** au lénalidomide et à la dexaméthasone OU au bortezomib et la dexaméthasone »

11/2017 :

- Avis HAS-CT dans le MM en rechute et réfractaire **en monothérapie** : **SMR important**, **ASMR V**.
- Avis HAS-CT (+ réexamen le 21/02/2018) dans le MM **≥ L2** en association au **lénalidomide et à la dexaméthasone** OU au **bortezomib et la dexaméthasone** : **SMR important**, **ASMR IV** par rapport au lénalidomide/déxaméthasone OU bortézomib/dexaméthasone utilisés seuls.

08/2018 : **Extension d'AMM** dans le traitement du « MM **nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte **inéligible à une greffe autologue** de cellules souches hématopoïétique, en **association au bortezomib, au melphalan et à la prednisone** ».

08/2018 : Mise à jour EPAR/ Risque de réaction anaphylactique (EI rare).

09/2018 : **Mise à jour EPAR**/ Risque d'**œdème pulmonaire** (EI fréquent).

01/2019 : Mise à jour EPAR/ Pour faciliter l'administration, la 1ère dose de 16mg/kg (semaine 1) peut être répartie en 2 doses administrées sur 2 jours consécutifs, c'est-à-dire respectivement 8mg/kg le jour 1 et 8mg/kg le jour 2.

03/2019 : JO du 06/03/2019/ **Agrément aux collectivités** (entrant en vigueur 4 mois suivant la date de publication de l'arrêté) dans le traitement en **monothérapie** du MM **en rechute et réfractaire**, chez les patients pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur de protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement → abrogé par JO du 18/06/2019.

04/2019 : Avis HAS-CT dans le **MM nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte non éligible à une greffe autologue de CSH, en association avec le bortezomib, le melphalan et la prednisone (VMP/ **SMR important**, **ASMR IV** par rapport au protocole VMP.

06/2019 : JO du 18/06/2019/ **Agrément aux collectivités** dans les indications suivantes :

- MM chez les patients adultes ayant reçu **au moins un traitement antérieur en association** au **lénalidomide et à la dexaméthasone** OU au **bortezomib et à la dexaméthasone**.
- MM en **rechute et réfractaire** chez l'adulte, en **monothérapie**, après traitement par un inhibiteur de protéasome et un agent immunomodulateur, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

JO du 18/06/2019/ **Inscription sur la liste en sus** dans les indications suivantes :

- MM chez les patients adultes ayant reçu **au moins un traitement antérieur en association** au **lénalidomide et à la dexaméthasone** OU au **bortezomib et à la dexaméthasone**.

JO du 18/06/2019/ Publication du prix (flacon 400mg/20ml : 1486,58 € TTC, flacon 100mg/5ml : 371,64 € TTC).

07/2019 : ANSM/Lettre aux professionnels de santé : cas de **réactivation du virus de l'hépatite B** (VHB) rapportés, dont certains d'issue fatale

→ **Dépistage d'infection par le VHB chez tous les patients**.

→ Si **sérologie VHB positive** : **surveillance clinique et biologique pendant et jusqu'à 6 mois** après l'arrêt du traitement ± consultation chez un médecin spécialisé.

→ Si **réactivation du VHB** : **arrêt** du darzalex® et consultation chez un médecin spécialisé. Reprise du traitement chez les patients pour lesquels la réactivation du VHB est correctement contrôlée à discuter avec le médecin spécialisé.

11/2019 : **Extension d'AMM** dans le traitement du MM **nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte **non éligible à une greffe autologue** de cellules souches hématopoïétique en association au **lénalidomide et à la dexaméthasone**.

01/2020 : Extension d'AMM dans le traitement du MM **nouvellement diagnostiqué** chez les patients adultes **éligibles** à une greffe autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en association avec le **bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone** (VTd).

04/2020 :

- Réévaluation HAS-CT dans le MM **nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte non éligible à une greffe autologue de CSH, en association avec le protocole **VMP/ SMR inchangé important**, **ASMR modifiée** IV → **III** par rapport au protocole VMP.
- Avis HAS-CT dans le MM **nouvellement diagnostiqué**, chez l'adulte **non éligible à une autogreffe** de cellules souches, en association avec le **lénalidomide et la dexaméthasone** (Rd) / **SMR important, ASMR IV** par rapport au protocole Rd.
- Avis HAS-CT dans le MM **nouvellement diagnostiqué** chez les patients adultes **éligibles** à une greffe autogreffe de CSH, en association avec le **bortézomib, la thalidomide et la dexaméthasone/ SMR important, ASMR IV** par rapport au protocole VTd.
- Avis CHMP positif le 30/04/2020 pour une nouvelle formulation avec une nouvelle concentration (1 800 mg/15mL) et une nouvelle voie d'administration (injection sous-cutanée dans l'abdomen) - non commercialisée à ce jour.

06/2020 : **EMA/AMM** pour la nouvelle **formulation** DARZALEX 1800mg/15mL, voie **sous-cutanée** (indications identiques à DARZALEX 20mg/mL, voie IV)

06/2020 : **Essai de phase III ANDROMEDA** destiné à évaluer, dans l'**amylose systémique** à chaine légère, l'efficacité et la sécurité de daratumumab en association à cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone versus cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (traitement standard).

07/2020 : Avis HAS-CT relatif à la nouvelle **formulation** DARZALEX 1800mg/15mL, voie **sous-cutanée.**

- **SMR important, ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport à la forme IV.
- **Place dans la stratégie thérapeutique :**
  - **identique à la forme IV** (au regard de la non-infériorité de la voie SC versus perfusion lente)
  - Traitement de 1ère et 2ème ligne du myélome multiple, utilisé en association à différents protocoles thérapeutiques. A partir de la 3ème ligne, sa place en monothérapie reste à définir.
- **A noter :** la Commission
  - attire 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 → réévaluer régulièrement** (avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisodes infectieux) **la balance bénéfice/risque** de la poursuite des injections de Darzalex® au long cours.

09/2020 : Mise à jour EPAR/Risque de sepsis (effet indésirable fréquent).

01/2021 :

- **EMA / Extension d'AMM de Kyprolis® carfilzomib (AMM miroir) :** *Kyprolis est indiqué en association avec le **daratumumab et la dexaméthasone,** pour le traitement des patients adultes atteints de **myélome multiple** qui ont reçu **au moins un traitement antérieur***
- **Mise à jour EPAR/** Risque infections cytomégalovirus (effet indésirable fréquent).

03/2021 : JO / Forme SC :

- **Publication du prix** (sol inj pour perfusion SC fl 1800mg/15ml : 4459,73 € TTC)
- **Agrément aux collectivités** (JO 02/03/21 texte 7) et **inscription liste en sus** (JO 02/03/21 texte 13) dans les indications suivantes :
  - en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
  - 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.

03/2021 – 04/2021 : JO / Formes IV : Agrément aux collectivités (JO 02/03/21 texte 7)

- et inscription liste en sus (JO 02/03/21 texte 12) dans l'indication : « en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ».
- et inscription liste en sus (JO 14/04/21 texte 27 rectifiant JO 02/03/21 texte 12) dans l'indication : « en association 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 ».

04/2021 : JO/ Agrément aux collectivités (JO 14/04/21 texte 29) et **inscription sur la liste en sus** (JO 14/04/21 texte 28) de l'indication : « 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 ».

[pour mémoire concernant la liste en sus : JO 14/04/21 texte 28 remplaçant JO 02/03/2021 (IV : texte 12 / SC : texte 13) annulé par JO 14/04/2021 texte 27]

05/2021 :

- **Avis HAS-CT** pour **Kyprolis® carfilzomib (AMM miroir)** pour l'indication « Kyprolis est indiqué en association avec le **daratumumab et la dexaméthasone,** pour le traitement des patients adultes atteints de **myélome multiple** qui ont reçu **au moins un traitement antérieur »** : **SMR important, ASMR V** (octroyée par défaut) dans la stratégie thérapeutique.

06/2021 : PNDS « Cryoglobulinémies ».

08/2021 :

- **JO / Forme SC - Agrément aux collectivités** (JO 03/08/21) pour l'indication « en **monothérapie**, pour le traitement des patients adultes atteints d'un MM 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».
- **EMA / Forme SC - Extension d'AMM :**
  - « en association au **pomalidomide et à la dexaméthasone**, pour le traitement des patients adultes atteints de MM ayant reçu **un traitement antérieur** incluant un inhibiteur de protéasome et du lénalidomide et qui étaient **réfractaires au lénalidomide** OU ayant reçu **au moins 2 traitements antérieurs** incluant le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome et ayant **progressé** pendant ou après le dernier traitement »,
  - « en association avec le **cyclophosphamide, le bortezomib et la dexaméthasone** pour le traitement des patients adultes ayant une **amylose systémique à chaînes légères** nouvellement diagnostiquée ».

10/2021 : Avis HAS-CT dans l'indication de la forme SC « en association au **pomalidomide et à la dexaméthasone**, pour le traitement des patients adultes atteints de MM ayant reçu **un traitement antérieur** incluant un inhibiteur de protéasome et du lénalidomide et qui étaient **réfractaires au lénalidomide** OU ayant reçu **au moins 2 traitements antérieurs** incluant le lénalidomide et un inhibiteur de protéasome et ayant **progressé** pendant ou après le dernier traitement » : **SMR important, ASMR IV** par rapport à l'association pomalidomide + dexaméthasone (protocole Pd)

11/2021 : Mise à jour EPAR/ Risque d'hypogammaglobulinémie (EI fréquent) ; mise à jour des résultats de l'étude MMY3006.

02/2022 :

- Avis HAS-CT dans l'indication de la forme SC « en association avec le **cyclophosphamide, le bortezomib et la dexaméthasone** pour le traitement des patients adultes ayant une **amylose systémique à chaînes légères** nouvellement diagnostiquée » : **SMR important, ASMR IV** par rapport à l'association cyclophosphamide + bortézomib + dexaméthasone.

- Mise à jour EPAR/ Mise à jour des données relatives à la grossesse et à l'allaitement, suppression de la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire, MAJ des données de stabilité de la forme SC.

03/2022 :

- **Réévaluation HAS-CT** dans le traitement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches : **SMR important** (inchangé), **ASMR modifié** IV → **III** par rapport au protocole Rd.
- **JO / Agrément aux collectivités** et **inscription sur la liste en sus** pour l'AMM miroir de **Kyprolis®** (carfilzomib) dans l'indication suivante « en *association avec le* ***daratumumab et la dexaméthasone,*** *pour le traitement des patients adultes atteints de* ***myélome multiple*** *qui ont reçu* ***au moins un traitement antérieur*** ».

06/2022 :

- Mise à jour EPAR Kyprolis® (carfilzomib) / posologie alternative par voie SC proposé pour le daratumumab dans l'indication AMM miroir.
- **JO / Forme SC - Agrément aux collectivités** et **inscription liste en sus** pour l'indication « en association avec le **cyclophosphamide, le bortezomib et la dexaméthasone** pour le traitement des patients adultes ayant une **amylose systémique à chaînes légères** nouvellement diagnostiquée ». Cette inscription devrait initialement entrer **en vigueur le 01/01/2023** selon disposition du JO du 28/06/22, mais le décalage de la date d'entrée a finalement été annulée par le JO du 12/01/2023.

07/2022 :

- **Recommandations SFC** de prise en charge des amyloses.
- Mise à jour EPAR /
  - Modification code ATC
  - MAJ des données de l'étude MMY3008 dans le traitement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone du MM nouvellement diagnostiqué chez l'adulte non éligible à une autogreffe de cellules souches.

12/2022 : **Réévaluation HAS-CT** dans le traitement en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, des patients adultes atteints d'un MM ayant reçu au moins un traitement antérieur / **SMR important, ASMR III** par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules.

01/2023 : **JO / Forme SC - Agrément aux collectivités** et **inscription liste en sus** pour le traitement en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement.