

Analyse interrégionale des prescriptions hors AMM du daratumumab RESOMEDIT - avril 2025

La DGOS a sollicité le RESOMEDIT par courriel en date du 20/08/2024 afin de mener des travaux en collaboration sur les prescriptions hors AMM des médicaments de la liste en sus.

La demande concerne les 5 premiers antinéoplasiques au classement des dépenses associées au code I999999 (daratumumab, pembrolizumab, bevacizumab, rituximab et nivolumab). Elle vise :

- l'identification des situations hors AMM les plus fréquemment associées au code I999999 ;
- la justification de ces pratiques au regard des recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur, des publications scientifiques et des données cliniques françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité et les risques de cette utilisation.

Il est précisé que cette analyse doit être concentrée sur les principales indications/bibliographies majoritaires pour chaque molécule, afin de cibler les situations potentiellement éligibles à l'ouverture d'un Cadre de Prescription Compassionnel (CPC).

Ce document détaille l'analyse effectuée pour le daratumumab.

1. Contexte et objectif

En 2023, selon les données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et analysées par les OMEDIT (source ScanSanté), le total des dépenses accordées en médicaments hors groupe homogène de séjour (GHS) s'est élevé à **6 727 744 931 €** pour l'ensemble des établissements de santé de France ayant une activité de médecine chirurgie et obstétrique (MCO) et d'hospitalisation à domicile (HAD).

En parallèle, le montant des dépenses associées au code indication de la liste en sus (LES) « I999999 » (comprenant les prescriptions hors AMM) a atteint **930 513 353 €** (tous médicaments et pathologies confondus), soit 13,8 % des dépenses totales en médicaments de la LES.

Le remboursement des dépenses concernant le daratumumab s'est élevé à **907 220 575 €** soit 13,5% des dépenses totales en médicaments de la liste en sus.

La part des indications avec AMM s'est élevée à **758 757 160 €**, et celle des indications I999999 à **148 463 415 €** (soit **16,4 %** du total des dépenses de daratumumab toutes indications confondues).

L'objectif de ce travail est, au-delà de l'analyse quantitative des situations codées en I999999 sur le PMSI, de cartographier et d'analyser les situations hors AMM du daratumumab, présentes au niveau national et régional.

Pour rappel, les indications du daratumumab agréées aux collectivités en France et prises en charge dans le cadre de la liste en sus ou en intra GHS sont présentées dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Indications du daratumumab ayant un code indication liste en sus ou intra-GHS

Myélome multiple			
Patients éligibles à une autogreffe		Patients non éligibles à une autogreffe	
1 ^{ère} ligne			
Code (date)	Indications		Code (date)
I000536 (14/04/2021)	daratumumab IV/SC + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone	daratumumab IV/SC+ bortézomib + melphalan + prednisone	I000543 (14/04/2021)
		daratumumab IV/SC + lénalidomide + dexaméthasone	I000535 (02/03/2021)
2 ^{ème} ligne et plus			
Code (date)	Indications		
I000465 (18/06/2019)	daratumumab IV/SC + lénalidomide + dexaméthasone		
I000465 (18/06/2019)	daratumumab IV/SC + bortézomib + dexaméthasone		
I000605 (13/01/2023)	daratumumab SC + pomalidomide + dexaméthasone (après un traitement antérieur incluant un inhibiteur de protéasome et du lénalidomide et 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)		
I999997 (11/09/2024) : AMM miroir du Kyprolis®	daratumumab IV/SC + carfilzomib + dexaméthasone		
Code intra-GHS : I000466 (18/06/2019)	daratumumab IV/SC (après au moins un traitement antérieur par inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement)		
Amylose systémique à chaîne légère = Amylose AL			
1 ^{ère} ligne			
I000613 (01/01/2023)	daratumumab SC + cyclophosphamide + bortézomib + dexaméthasone		

IV : intra-veineuse / SC : sous-cutanée

2. Méthodologie

Ce travail de synthèse a été mené à partir des éléments déclaratifs transmis par les établissements de santé à l'OMEDIT de leur région.

Les justifications apportées, dont celles comprenant des références bibliographiques, ont été notamment fournies dans le cadre des engagements du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). En effet, l'intégration au CAQES d'un indicateur régional sur les médicaments de la liste en sus a permis, pour les régions concernées, de bénéficier du maintien d'un dispositif incitatif pour le recueil des situations hors AMM des établissements de santé.

Il est à noter que cette transmission d'argumentation auprès des OMEDIT peut être différente de la déclaration PMSI des situations en codage I999999.

Source : données OMEDIT hors AMM – argumentations des prescriptions de daratumumab hors AMM transmises par les établissements de santé de chaque région.

Recueil des données : effectué par les OMEDIT de 10 régions : Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Grand Est, Hauts-de-France, Normandie, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur / Corse. Selon les régions, le recueil des données a été réalisé soit sur la base des patients en file active au cours de la période étudiée, soit sur la base des patients nouvellement traités en hors AMM.

Période d'analyse : année 2022 pour la région Bretagne et 2023 pour les régions Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Grand Est, Hauts-de-France, Normandie, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Pays de la Loire, Provence-Alpes-Côte d'Azur / Corse.

Synthèse et analyse des données nationales : un travail approfondi d'harmonisation et de standardisation des situations hors AMM de chaque région a été réalisé par l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine Guadeloupe Guyane en lien avec les OMEDIT Occitanie et Bretagne, pour une vision nationale harmonisée.

Les données présentées dans ce document proviennent d'un recueil déclaratif effectué par les établissements de santé de 10 régions métropolitaines. Par conséquent, cette analyse n'est pas exhaustive, mais propose un référencement des situations rapportées selon le nombre de régions, d'établissements et de patients concernés.

Elle présente également des situations ne correspondant pas à des situations hors AMM, mais dont le descriptif et l'argumentation ont été adressés par les établissements de santé à leur OMEDIT au titre du codage LES « I999999 ».

3. Résultats

3.1 Données globales de prescriptions hors AMM du daratumumab déclarées dans le PMSI

En 2023, selon les données du PMSI¹ (France entière), 4 836 patients ont été concernés par une prescription de daratumumab en hors AMM, majoritairement dans le cadre d'un traitement du myélome multiple (3 255 patients ; 67%).

L'amylose est le 2^{ème} diagnostic le plus fréquent en nombre de patients associés au code I999999 (500) ; il est à noter que cette pathologie est essentiellement traitée en hors AMM (54% des patients traités).

Les 10 diagnostics principaux (DP) / diagnostics reliés (DR) les plus fréquemment retrouvés sont présentés dans le *tableau 2*.

¹ Extraction des données disponibles sur la plateforme « PMSI sécurisé » réalisée en janvier 2025 : nombre de patients uniques ayant bénéficié de daratumumab (codes UCD 9417871, 9417888 et 9000657), avec un code indication « I999999 », par code DPDR (CIM 10) et par établissement (FINESS PMSI).

Tableau 2 : Prescription hors AMM du daratumumab : extraction et analyse des 10 premiers DP-DR en nombre de patients sur la France entière - Année 2023

Libellé Diagnostic DPDR	Nb de patients associés au code I999999	Nb total de patients traités	% I999999 par diagnostic	% I999999 tous diagnostics confondus
Myélome multiple	3 255	15 400	21%	67%
Amylose	500	925	54%	10%
Lymphome/leucémie	248	637	39%	5%
Cardiologie	115	221	52%	2%
Gammapathie monoclonale	113	232	49%	2%
Cytopénies	68	312	22%	1%
Autres affections urinaires	66	118	56%	1%
Déficits immunitaires	51	143	36%	1%
Infection	48	233	21%	1%
Affection osseuse	38	142	27%	1%
TOTAL 10 premiers DP/DR	4 502	18 363	24,5%	91%

Le *tableau 3* présente la répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de daratumumab dans les indications prépondérantes du myélome multiple et de l'amylose.

Tableau 3 : Répartition par région du nombre de patients présentant une prescription hors AMM de daratumumab dans le traitement du myélome multiple et de l'amylose

Diag DPDR	Myélome multiple		Amylose	
	N	%	N	%
Auvergne-Rhône-Alpes	471	14,5%	74	14,8%
Bourgogne-Franche-Comté	146	4,5%	10	2,0%
Bretagne	149	4,6%	24	4,8%
Centre-Val de Loire	48	1,5%	6	1,2%
Corse	2	0,1%	0	0,0%
Grand Est	390	12,0%	17	3,4%
Guadeloupe	26	0,8%	1	0,2%
Guyane	15	0,5%	0	0,0%
Hauts-de-France	276	8,5%	46	9,2%
Ile-de-France	813	25,0%	163	32,6%
Martinique	24	0,7%	3	0,6%
Normandie	62	1,9%	22	4,4%
Nouvelle-Aquitaine	317	9,7%	53	10,6%
Occitanie	222	6,8%	43	8,6%
Pays de la Loire	102	3,1%	22	4,4%
Provence-Alpes-Côte d'Azur	157	4,8%	14	2,8%
Réunion	35	1,1%	2	0,4%
Total France	3 255	100%	500	100%

3.2 Analyse qualitative de l'argumentation des prescriptions de daratumumab hors AMM

Les argumentations des prescriptions de daratumumab hors AMM transmises par les établissements de santé concernant, selon les régions, soit les patients en file active, soit les patients nouvellement traités en hors AMM (tableau 4).

Tableau 4 : Modalité de recueil des argumentations hors AMM par région

Recueil auprès des patients « en file active »	Recueil auprès des patients « en initiation »
Bourgogne-Franche-Comté	Auvergne-Rhône-Alpes
Bretagne	Grand Est
Normandie	Nouvelle-Aquitaine
Occitanie	Pays de la Loire
Hauts-de-France	Provence-Alpes-Côte d'Azur / Corse

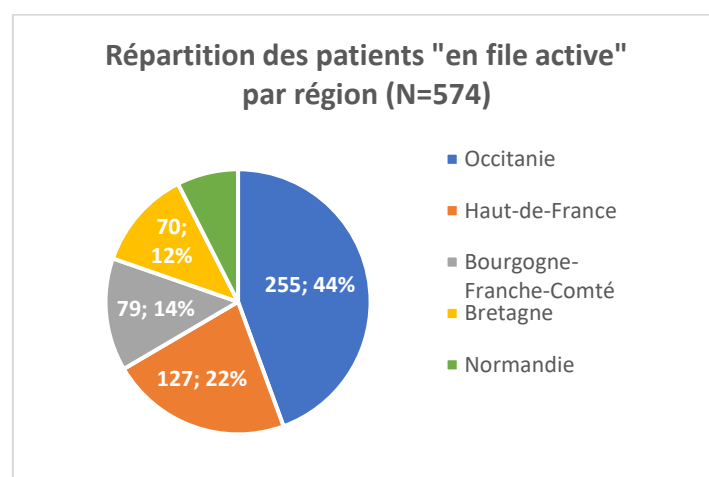


Figure 1 : Répartition par région des patients concernés par une prescription hors AMM de daratumumab : recueil en "file active" de patient

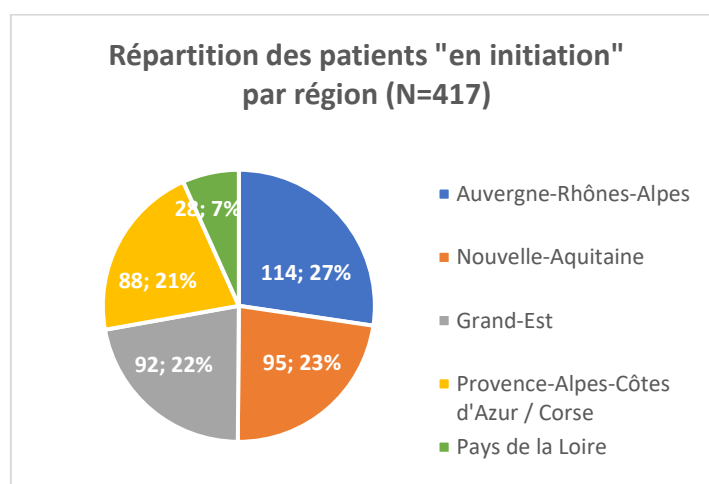


Figure 2 : Répartition par région des patients concernés par une prescription hors AMM de daratumumab : recueil restreint aux nouveaux patients (initiations de traitement)

3.2.1 Taux de participation

Parmi les 10 régions répondantes, sur 140 établissements concernés par des déclarations hors AMM de daratumumab, situations codées en I999999 sur le PMSI, 122 établissements ont transmis un argumentaire à leur OMEDIT.

Le taux de participation parmi les 10 régions répondantes est de 87%.

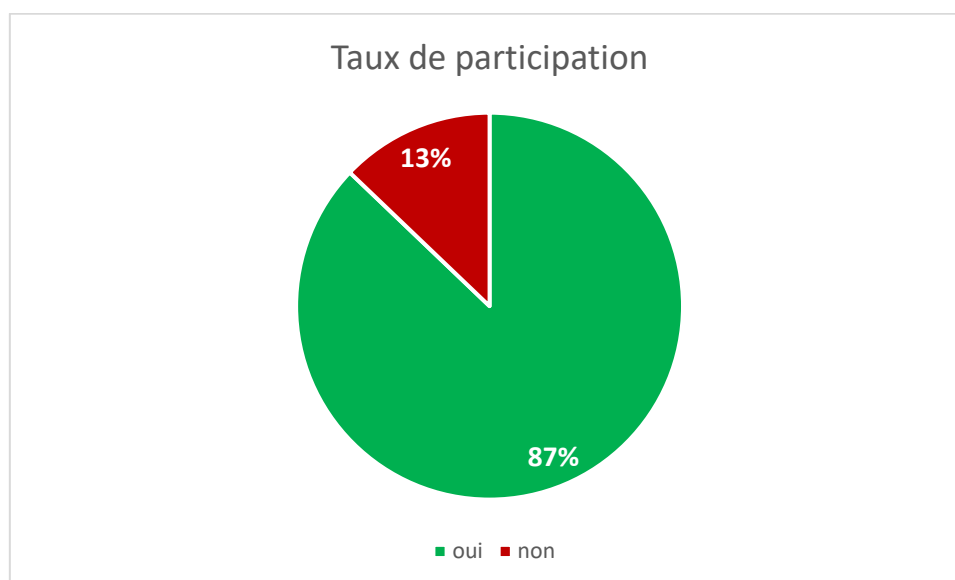


Figure 3 : taux de participation des établissements parmi les régions répondantes

3.2.2 Données détaillées par pathologies

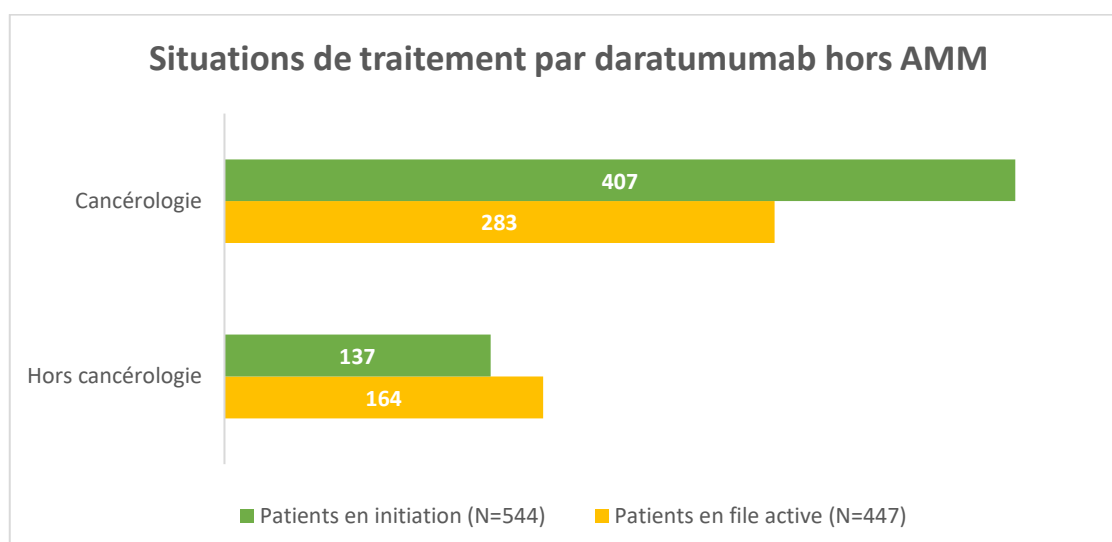


Figure 4 : Situations de traitement par daratumumab (hors indications AMM)

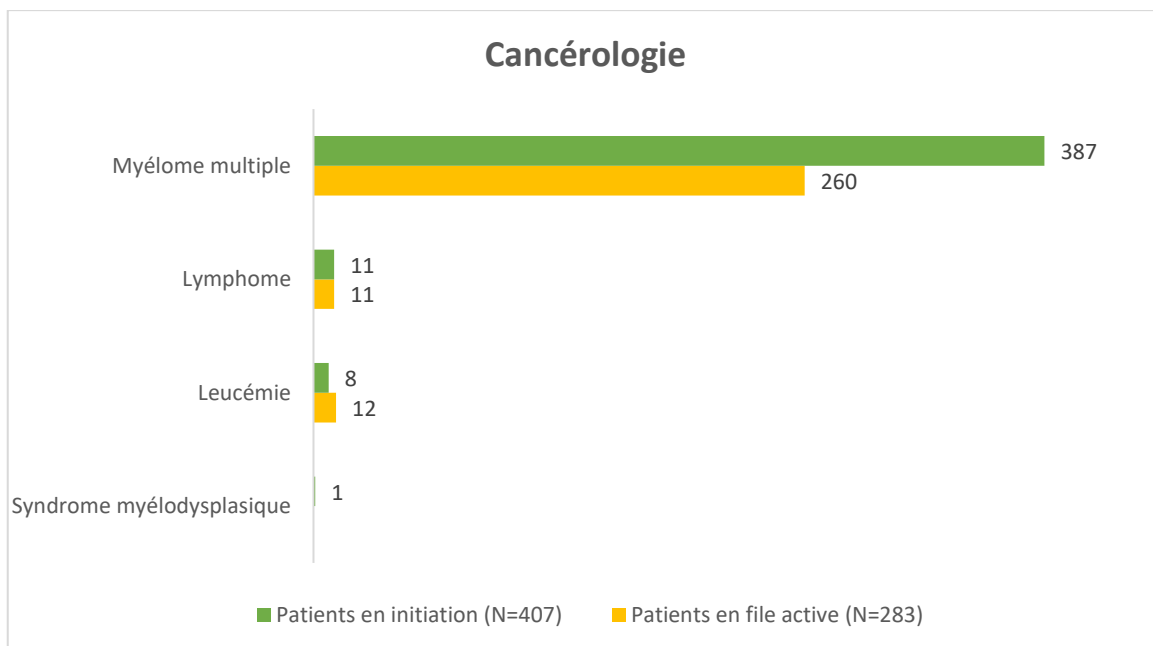
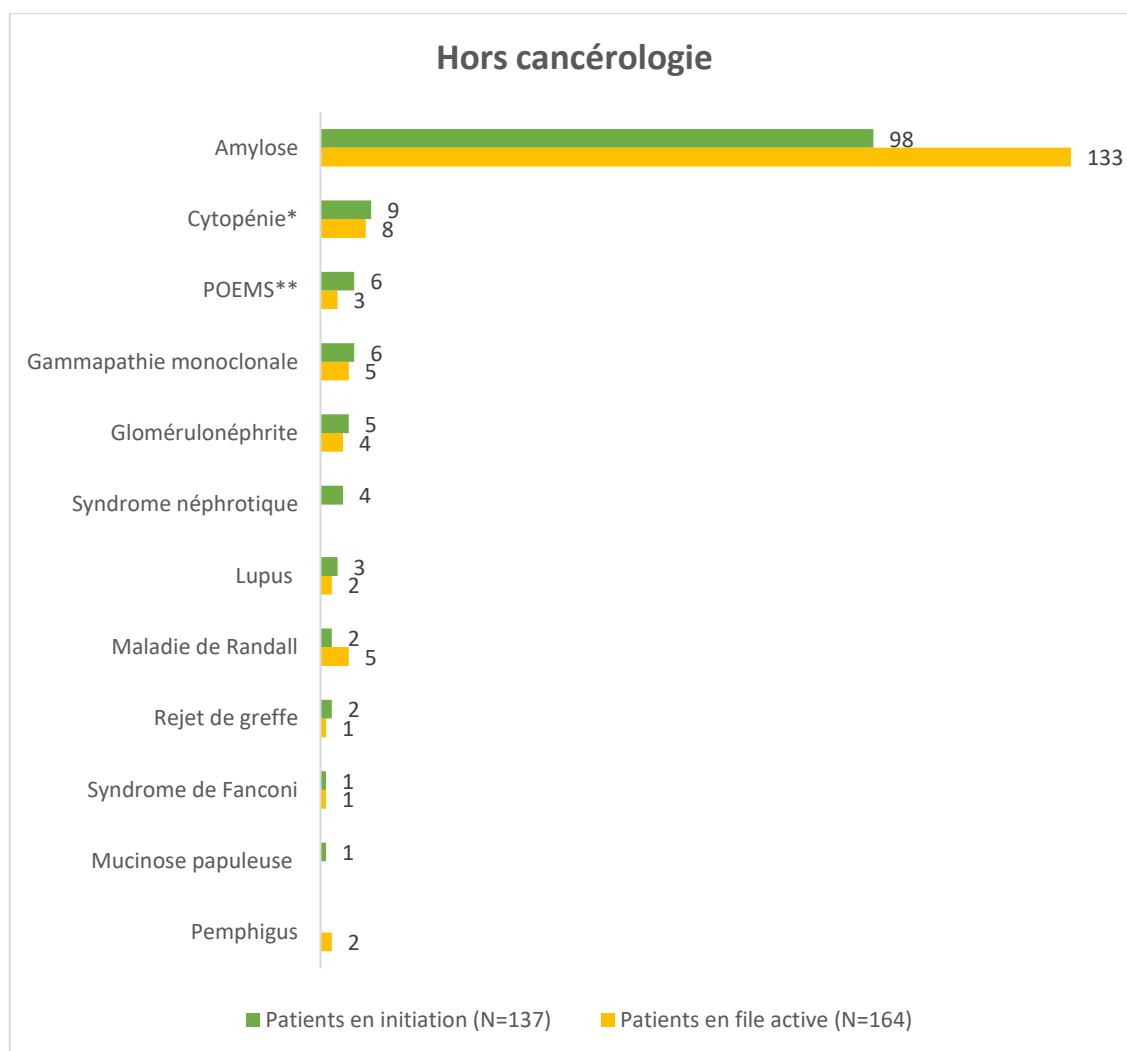


Figure 5 : Pathologies cancéreuses traitées par daratumumab (hors indications AMM)



* Cytopénies : anémie hémolytique dont anémie hémolytique auto-immune (AHAI), thrombopénie dont purpura thrombopénie idiopathique (PTI), érythroblastopénie, cytopénie non renseignée

**POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, Skin changes

Figure 6 : Pathologies non cancéreuses traitées par daratumumab (hors indications AMM)

Le *tableau 5* détaille les pathologies traitées par daratumumab en hors AMM ainsi que le nombre de patients concernés selon le mode de recueil (file active *versus* patients nouvellement traités en hors AMM).

Les 2 indications prépondérantes sont :

- Le myélome multiple, représentant :
 - 325 patients en file active (56,6%), dont 119 en 1^{ère} ligne et 205 en rechute ;
 - 322 patients nouvellement traités en hors AMM (77,2%), dont 191 en 1^{ère} ligne et 128 en rechute.
- L'amylose, représentant :
 - 182 patients en file active (31,7%), dont 113 en 1^{ère} ligne et 69 en rechute ;
 - 49 patients nouvellement traités en hors AMM (11,8%), dont 20 en 1^{ère} ligne et 29 en rechute.

Tableau 5 : Pathologies traitées par daratumumab en hors AMM

Catégorie	Pathologies	Patients « en file active » (N=574)		Patients « en initiation » (N=417)	
Cancérologie	Myélome multiple	325	56,6%	322	77,2%
	- Myélome multiple, en 1^{ère} ligne	119	20,7%	191	45,8%
	- Myélome multiple, en rechute	205	35,7%	128	30,7%
	- Myélome multiple, ligne non renseignée	1	0,2%	3	0,7%
Hors cancérologie	Amylose	182	31,7%	49	11,8%
	- En 1^{ère} ligne	113	19,7%	20	4,8%
	- En rechute	69	12,0%	29	7,0%
Cancérologie	Lymphome	12	2,1%	10	2,4%
	- Lymphome plasmablastique	9	1,6%	6	1,4%
	- Lymphome lymphoblastique	2	0,3%	1	0,2%
	- Autres lymphomes	1	0,2%	3	0,7%
Cancérologie	Leucémie	12	2,1%	8	1,9%
	- Leucémie à plasmocytes	7	1,2%	5	1,2%
	- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	5	0,9%	3	0,7%
Hors cancérologie	Cytopénie	10	1,7%	7	1,7%
	- Anémie hémolytique	7	1,2%	2	0,5%
	- Thrombopénie	2	0,3%	2	0,5%
	- Erythroblastopénie	1	0,2%	2	0,5%
	- Cytopénie non caractérisée	0	0,0%	1	0,2%
Hors cancérologie	Gammapathie monoclonale	5	0,9%	6	1,4%
Hors cancérologie	Glomérulonéphrite	6	1,0%	3	0,7%
Hors cancérologie	POEMS*	5	0,9%	4	1,0%
	- POEMS, en 1 ^{ère} ligne	3	0,5%	1	0,2%
	- POEMS, en rechute	1	0,2%	0	0,0%
	- POEMS, ligne non renseignée	1	0,2%	3	0,7%
Hors cancérologie	Maladie de Randall	7	1,2%	0	0,0%
Hors cancérologie	Lupus	5	1,2%	0	0,0%
Hors cancérologie	Syndrome néphrotique	1	0,2%	3	0,7%
	- Syndrome néphrotique corticodépendant	0	0,0%	1	0,2%
	- Syndrome néphrotique cortico-résistant	0	0,0%	2	0,5%
	- Syndrome néphrotique, caractéristique non renseigné	1	0,2%	0	0,0%
Hors cancérologie	Rejet de greffe	1	0,2%	2	0,5%
Hors cancérologie	Syndrome de Fanconi	1	0,2%	2	0,5%
Hors cancérologie	Pemphigus	1	0,2%	1	0,2%
Hors cancérologie	Mucinoïse papuleuse	2	0,3%	0	0,0%
Cancérologie	Syndrome myélodysplasique	0	0,0%	1	0,2%

*POEMS : Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal plasma cell disorder, Skin changes

3.2.3 Données détaillées par indication et protocole

3.2.3.1 Cancérologie

Situations	File active (N=571)		Initiation (N=417)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Myélome multiple	325	56,6%	322	77,2%	-	-
Myélome multiple, 1^{ère} ligne éligible à une autogreffe	107	18,6%	182	43,6%	-	-
En association à bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone <i>(AMM européenne d'extension d'indication 23/10/2024)</i>	105	18,3%	165	39,6%	61	9
En association à lénalidomide et dexaméthasone	1	0,2%	14	3,4%	4	4
En association à bortézomib, dexaméthasone	1	0,2%	3	0,7%	3	2
Myélome multiple, 1^{ère} ligne, NON éligible à une autogreffe	11	1,9%	7	1,7%	-	-
En association à bortézomib et dexaméthasone	2	0,3%	5	1,2%	5	4
En association à bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone	1	0,2%	2	0,5%	2	2
Avec atteinte rénale, en association à bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone	8	1,4%	0	0,0%	2	1
Myélome multiple, 1^{ère} ligne, caractère d'éligibilité à la greffe non renseigné	1	0,2%	2	0,5%	-	-
Associé à une maladie de Randall, en association à bortézomib et dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
En association à bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
En association à carfilzomib et dexaméthasone (maintenance)	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Myélome multiple, à partir de la 2^{ème} ligne	205	35,7%	128	30,7%	-	-
En association à carfilzomib et dexaméthasone (D-Kd) (AMM miroir Kyprolis® I999997 11/09/2024)	166	28,9%	95	22,8%	74	10
En association à pomalidomide et dexaméthasone (D-Id) (LES I000605 13/01/2023)	27	4,7%	14	3,4%	12	8
En association à bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone	0	0,0%	5	1,2%	3	2
Avec translocation t(11,14), en association à vénétoclax et dexaméthasone	1	0,2%	4	1,0%	3	2
En association à pomalidomide et dexaméthasone, sans traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome	0	0,0%	3	0,7%	3	1
En monothérapie <i>(Intra-GHS : I000466)</i>	5	0,9%	2	0,5%	5	5
En association à ixazomib et dexaméthasone	2	0,3%	2	0,5%	2	2
En association à teclistamab	1	0,2%	1	0,2%	2	2
En association à bortézomib et dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Après 1 ^{ère} ligne par D-VRd, en association à carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
En association à cyclophosphamide et dexaméthasone (patient réfractaire aux IMiDS, intolérant au bortézomib et trop fragile pour le carfilzomib)	2	0,3%	0	0,0%	2	1

En association à bortézomib, légalidomide et dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Myélome multiple, ligne non renseignée	1	0,2%	3	0,7%	-	-
Myélome multiple, en association à bortézomib, melphalan et prednisone	0	0,0%	2	0,5%	1	1
Myélome multiple, en association à une chimiothérapie CHOP	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Traitement d'induction d'un Plasmocytome IgG Kappa L3 avec contre-indication au thalidomide, en association à carfilzomib et dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Lymphomes	12	2,1%	10	2,4%	-	-
Lymphomes plasmablastiques	9	1,6%	6	1,4%	-	-
Lymphome CD38+, en association à une chimiothérapie	8	1,4%	4	1,0%	11	4
En association à légalidomide et dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
En monothérapie	1	0,2%	1	0,2%	2	2
Lymphomes lymphoblastiques	2	0,3%	1	0,2%	-	-
Lymphome CD38+ en association à bortézomib, légalidomide, dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Lymphome T, en association à une chimiothérapie	0	0,0%	1	0,2%	1	1
En monothérapie	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Autres lymphomes	1	0,2%	3	0,7%	-	-
Lymphome primitif des séreuses, 4ème ligne	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Lymphome lymphoplasmocytaire ou maladie de Waldenström, en association avec ifosfamide, carboplatine et étoposide	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Lymphome T/NK nasal anti-CD38+ en rechute, en association à pembrolizumab	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation, en monothérapie	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Leucémies	12	2,1%	8	1,9%	-	-
Leucémie à plasmocytes	7	1,2%	5	1,2%	-	-
Leucémie à plasmocytes, sans caractérisation autre	5	0,9%	3	0,7%	5	4
Leucémie à plasmocyte réfractaire ou en rechute, en association à bortézomib et dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Leucémie à plasmocyte réfractaire ou en rechute, en association à carfilzomib et dexaméthasone	2	0,3%	1	0,2%	2	2
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	5	0,9%	3	0,7%	-	-
LAL réfractaire en rechute, en association à légalidomide et dexaméthasone	0	0,0%	1	0,2%	1	1
LAL réfractaire en rechute, en association à vénétoclax	5	0,9%	1	0,2%	4	3
LAL réfractaire en rechute, en monothérapie	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Syndrome myélodysplasique	0	0,0%	1	0,2%	-	-
Syndrome myélodysplasique, Nième ligne	0	0,0%	1	0,2%	1	1

Tableau 6 : Classement des situations hors AMM par pathologie en cancérologie

3.2.3.2 Hors cancérologie

Situations	File active (N=447)		Initiation (N=544)		Total	
	Nombre de patients	% patients	Nombre de patients	% patients	Nombre d'ES concernés	Nombre de régions concernées
Amylose	182	31,7%	49	11,8%	-	-
1^{ère} ligne	113	19,7%	20	4,8%	-	-
En association à bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone (LES I000613 forme SC depuis 01/01/2023)	110	19,2%	8	1,9%	29	7
En association à bortézomib et dexaméthasone	0	0,0%	5	1,2%	3	1
En monothérapie	3	0,5%	4	1,0%	6	4
En association à melphalan et dexaméthasone	0	0,0%	3	0,7%	1	1
2^{ème} ligne	69	12,0%	29	7,0%	-	-
En monothérapie	32	5,6%	13	3,1%	8	5
En association à dexaméthasone et aux immunomodulateurs (imids)	19	3,3%	2	0,5%	8	4
En association à bortézomib et aux immunomodulateurs (imids)	9	1,6%	0	0,0%	1	1
En association à bortézomib et dexaméthasone	3	0,5%	7	1,7%	7	4
En association à une chimiothérapie (autre que bortézomib/cyclophosphamide/dexaméthasone et bortézomib/dexaméthasone)	3	0,5%	7	1,7%	3	3
En association à bortézomib, dexaméthasone et aux immunomodulateurs (imids)	2	0,3%	0	0,0%	1	1
En association bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Cytopénies	10	1,7%	7	1,7%	-	-
Anémie hémolytique	7	1,2%	2	0,5%	-	-
Anémie hémolytique auto-immune, à partir de la 2 ^{ème} ligne, en monothérapie	5	0,9%	1	0,2%	4	4
Anémie hémolytique réfractaire post transplantation hématopoïétique de cellules souches	2	0,3%	0	0,0%	2	1
Anémie hémolytique auto-immune, maladie des agglutinines froides, en monothérapie	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Thrombopénie	2	0,3%	2	0,5%	-	-
Thrombopénie profonde réfractaire aux transfusions, corticothérapie et Rituximab	1	0,2%	1	0,2%	2	2
Purpura thrombopénique immunologique (PTI) en récurrence à 3 ans post greffe et à 6 mois du traitement par daratumumab	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Purpura thrombopénique immunologique (PTI) multiréfractaire (sur Maladie de Waldenström), à partir de la 2 ^{ème} ligne, en monothérapie	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Autres	1	0,2%	3	0,7%	-	-
Cytopénie auto-immune réfractaire	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Erythroblastopénie, en monothérapie	1	0,2%	2	0,4%	3	2

Gammapathie monoclonale	5	0,9%	6	1,4%	-	-
Gammapathie monoclonale (sans précision supplémentaire)	3	0,5%	2	0,5%	3	2
Gammapathie monoclonale de signification rénale (MGRS), en monothérapie	1	0,2%	2	0,5%	3	2
Gammapathie monoclonale, 1ère ligne, en association à bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone	0	0,0%	2	0,5%	2	2
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgA kappa, en 2ème ligne, en association à lénalidomide et dexaméthasone (vascularite cryoglobulinémique avec atteintes rénale et cutanée)	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Glomérulonéphrite	6	1,0%	3	0,7%	-	-
Glomérulonéphrite proliférante réfractaire, en monothérapie	3	0,5%	3	0,7%	6	3
Glomérulonéphrite à dépôts de C3, en association à bortézomib, dexaméthasone (D-Vd)	2	0,3%	0	0,0%	2	2
Glomérulonéphrite à dépôts de C3, en association à lénalidomide-dexaméthasone (D-Rd)	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Syndrome néphrotique	1	0,2%	3	0,7%	-	-
Syndrome néphrotique en association à obinutuzumab chez l'enfant	1	0,2%	0	0,0%	1	1
Syndrome néphrotique cortico-dépendant chez l'enfant	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Syndrome néphrotique cortico-résistant chez l'enfant	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Syndrome néphrotique cortico-résistant	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Maladie de Randall	7	1,2%	0	0,0%	-	-
En monothérapie	4	0,7%	0	0,0%	4	3
En association à lénalidomide et dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
En association à bortézomib	1	0,2%	0	0,0%	1	1
En association à bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
POEMS	5	0,9%	4	1,0%	-	-
1ère ligne, en association à ixazomib et dexaméthasone	3	0,5%	0	0,0%	3	3
1ère ligne, en association à lénalidomide	0	0,0%	1	0,2%	1	1
A partir de la 2ème ligne, en association à bortézomib et dexaméthasone	1	0,2%	0	0,0%	1	1
En monothérapie (<i>ligne non renseignée</i>)	1	0,2%	3	0,7%	3	3
Autres	9	1,6%	4	1,0%	-	-
Rejet humoral du greffon rénal	1	0,2%	2	0,4%	2	2
Lupus réfractaire, en monothérapie	5	0,9%	0	0,0%	2	2
Mucinoïse papuleuse associées à une gammapathie monoclonale IgG lambda	0	0,0%	1	0,2%	1	1
Pemphigus, en monothérapie	2	0,4%	0	0,0%	2	2
Syndrome de Fanconi associé à une gammapathie IgA Kappa, en monothérapie	1	0,2%	1	0,2%	2	2

Tableau 7 : Classement des situations hors AMM par pathologie en hors cancérologie

Les situations regroupant le plus grand nombre de patients sont les suivantes :

- **Myélome multiple, en rechute en association à carfilzomib et dexaméthasone** : 28,9 % des patients en file active (166 patients) et 22,8 % des patients « en initiation » (95 patients), situation identifiée dans les 10 régions et 74 établissements.
→ Cette situation relève d'une AMM miroir du Kyprolis®.
- **Myélome multiple, éligible à une autogreffe en 1ère ligne** en association à bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone : 18,6 % des patients en file active (107 patients) et 43,6 % des patients « en initiation » (182 patients), situation identifiée dans 9 régions et 61 établissements.
→ Cette situation qui était hors AMM en 2023, relève depuis fin 2024 d'une extension d'indication d'AMM européenne (parue le 23/10/2024).
- **Myélome multiple, en rechute en association à pomalidomide et dexaméthasone** : 4,7 % des patients en file active (27 patients) et 3,4 % des patients « en initiation » (14 patients), situation identifiée dans 8 régions et 12 établissements.
→ Il s'agit d'une indication prise en charge dans le cadre de la liste en sus seulement pour la forme sous-cutanée (I000605²), et ce depuis le 13/01/2023. La déclaration hors AMM par les établissements de cette situation au titre de l'année 2023 pourrait être liée à l'utilisation de la voie d'administration IV (hors AMM) ; l'analyse des DP/DR n'exclut pas cette hypothèse (55 patients rattachés au code I999999 et DP/DR « Myélome Multiple » ont été concernés par une administration IV en 2023).
- **Amylose en 1ère ligne en association à bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone** : 19,2 % des patients en file active (110 patients) et 1,9 % des patients « en initiation » (8 patients), situation identifiée dans 7 régions et 29 établissements.
→ Il s'agit d'une indication prise en charge dans le cadre de la liste en sus depuis le 01/01/2023 seulement pour la forme cutanée (I000613³). La déclaration hors AMM par les établissements de cette situation pourrait être expliquée par l'utilisation de la voie d'administration IV (hors AMM), mais l'analyse des DP/DR semble exclure cette hypothèse (seuls 4 patients rattachés au code I999999 et DP/DR « Amylose » ont été concernés par une administration IV en 2023).
- **Amylose en 2ème ligne** : 12% des patients en file active (69 patients) et 7% des patients « en initiation » (29 patients) en monothérapie ou en association.

3.2.4 Description du motif hors AMM des indications

Un travail de standardisation des motifs de prescription hors AMM a également été mené afin de classer chacune des situations rencontrées dans les prescriptions hors AMM du daratumumab.

² **myélome multiple en 2ème ligne et plus en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone**, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement

³ amylose à chaînes légères nouvellement diagnostiquée en association avec le cyclophosphamide, le bortézomib et la dexaméthasone.

Les motifs sont les suivants :

- Association avec une spécialité intra-GHS non prévue par l'indication d'AMM inscrite sur la LES
- Pas d'association à un médicament prévu dans l'indication de l'AMM
- Situation clinique non prévue par l'AMM « prise en charge en sus »
- Ligne de traitement

La proportion de ces différents motifs est illustrée aux *figures 6* (patients en file active) et 7 (patients « en initiation »).

Concernant les situations « AMM déclarées en hors AMM » figurant également sur les *figures 6 et 7*, il s'agit :

- Des deux indications précitées inscrites sur la liste en sus en janvier 2023 (I000605 et I000613), et une indication inscrite sur la liste en sus depuis le 18/06/2019 (I000465) : 137 patients en file active et 23 patients « en initiation » ;
- D'une indication d'AMM intra-GHS : myélome multiple, à partir de la 2^{ème} ligne, en monothérapie : 5 patients en file active et 2 patients « en initiation ».

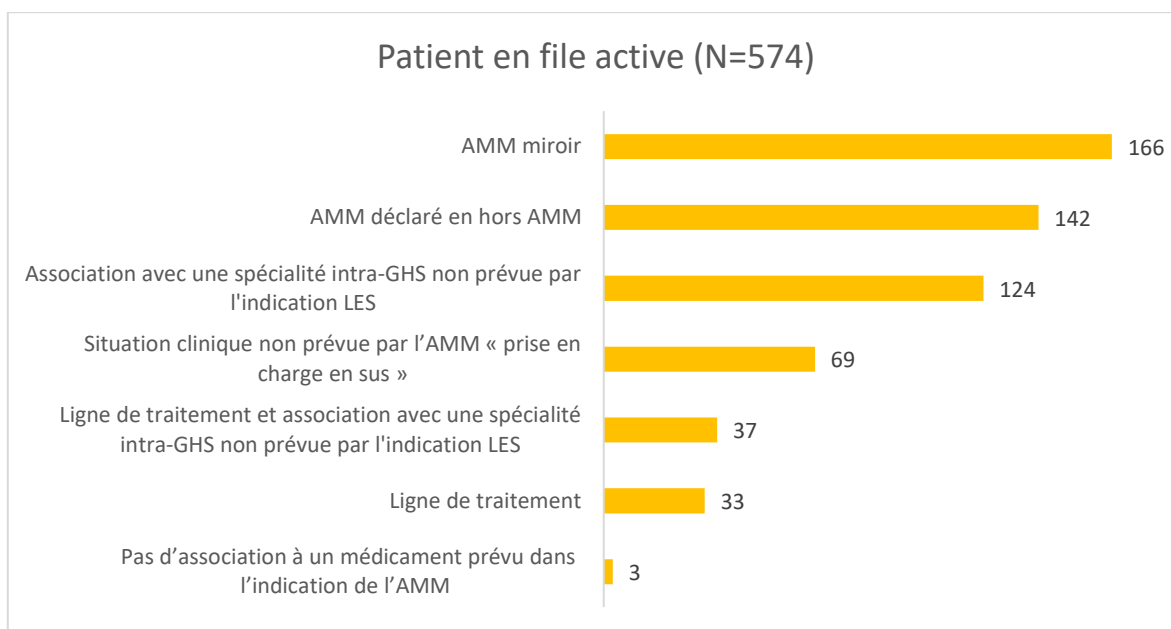


Figure 7 : Motifs des situations cliniques déclarées en hors AMM pour les patients « en file active »

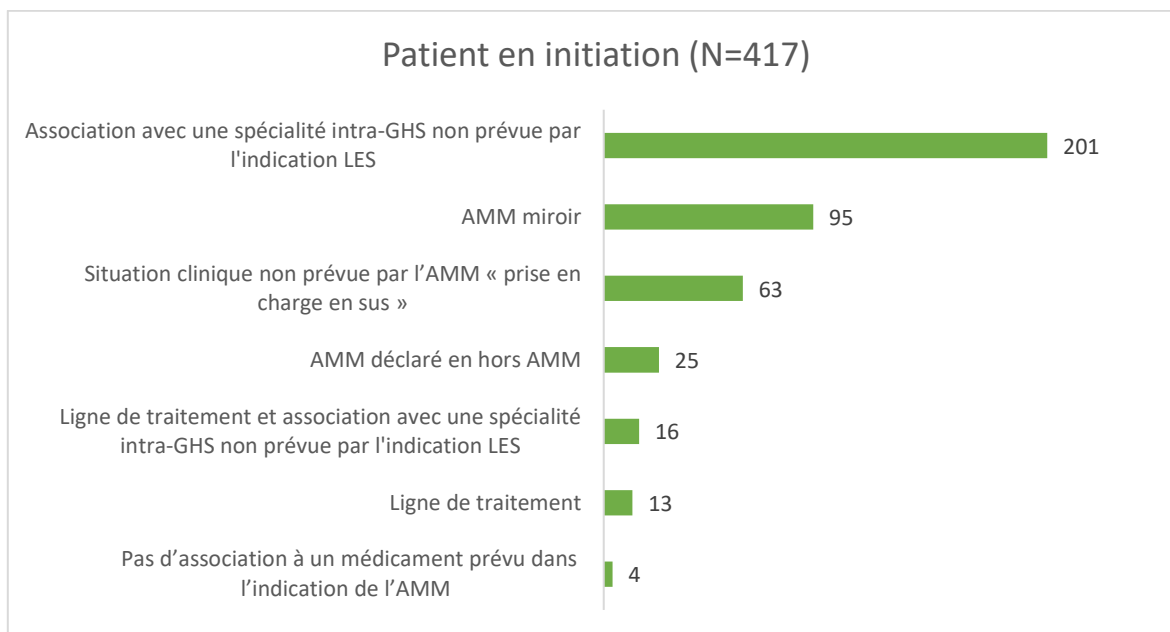


Figure 8 : Motifs des situations cliniques déclarées en hors AMM pour les patients « en initiation »

3.2.5 Argumentations transmises

Les données bibliographiques transmises par les établissements ont été intégrées dans le tableau de synthèse globale indexé au présent document.

4. Conclusion

Cette analyse, réalisée à partir du suivi et de l'analyse des prescriptions hors AMM du daratumumab en France, s'appuie sur les données collectées auprès des établissements de santé et les argumentations transmises par 10 régions métropolitaines. Elle a permis de cartographier et d'analyser les pratiques hors AMM dans des indications et protocoles détaillés, au-delà des données quantitatives issues du codage I999999.

Cette analyse a nécessité un travail important d'harmonisation de la description des situations hors AMM transmises par les différentes régions et une standardisation des motifs justifiant les prescriptions hors AMM, afin de partager une vision nationale. Toutefois, des différences dans les méthodologies de recueil entre les régions limitent encore la possibilité d'estimer précisément le nombre de patients concernés sur le territoire.

Les situations « hors AMM » identifiées sont argumentées dans la quasi-totalité des cas par des références bibliographiques robustes et/ou des justifications cliniques.

Les résultats mettent en exergue, outre les indications de traitement du myélome multiple (AMM miroir, extension d'indication), et de l'amylose 1^{ère} ligne (switch de forme galénique), **une utilisation**

conséquence du daratumumab hors AMM dans la prise en charge de l'amylose en 2^{ème} ligne, en cohérence avec les recommandations nationales existantes⁴.

De plus, si l'on se réfère aux données antérieures à 2023 (données PMSI et de suivi hors AMM des OMEDIT), cette utilisation semble depuis quelques années représenter une part non négligeable des utilisations hors AMM.

A titre d'illustration, les données issues du PMSI sont les suivantes :

- Année 2021 : 504 patients ayant bénéficié d'une administration de daratumumab avec DP/DR Amylose, dont 349 patients rattachés au code indication I999999
- Année 2022 : 733 patients ayant bénéficié d'une administration de daratumumab avec DP/DR Amylose, dont 530 patients rattachés au code indication I999999
- Année 2023 : 925 patients ayant bénéficié d'une administration de daratumumab avec DP/DR Amylose, dont 500 patients rattachés au code indication I999999

Cette situation clinique semble éligible à l'élaboration d'un cadre de prescription compassionnelle.

⁴ [Protocole National de Diagnostic et de Soins Amylose AL 2023](#)