

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 juin 2024

Par

Romain WINER

Né le 06/02/1996

**Anticorps bispécifiques anti-BCMA : comparaison des résultats cliniques
en vie réelle de teclistamab et d'elranatamab dans le myélome multiple
réfractaire/récidivant entre hospitalisation en établissement et
hospitalisation à domicile**

Thèse dirigée par Jérémie ZERBIT

Examineurs :

Mr Jérémie JOST, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier CHU
LIMOGES – Président

Mr Jérémie ZERBIT, Praticien hospitalier Directeur – HAD-AP-HP – Directeur

Mme Aude BERRONEAU, Praticien Hospitalier CHU Bordeaux – Juge

Mr Philippe MOREAU, Professeur des Universités – Praticien hospitalier – Juge CHU
NANTES



Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 17 juin 2024

Par Romain WINER

Né le 06/02/1996

Anticorps bispécifiques anti-BCMA : comparaison des résultats cliniques en vie réelle de teclistamab et d'elranatamab dans le myélome multiple réfractaire/récidivant entre hospitalisation en établissement et hospitalisation à domicile

Thèse dirigée par Jérémie ZERBIT

Examineurs :

Mr Jérémie JOST, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier CHU LIMOGES

Mr Jérémie ZERBIT, Praticien hospitalier Directeur – HAD-AP-HP – Directeur

Mme Aude BERRONEAU, Praticien Hospitalier CHU Bordeaux – Juge

Mr Philippe MOREAU, Professeur des Universités – Praticien hospitalier – Juge CHU NANTES



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
Mme POUGET Christelle	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme MILLOT Marion (*) Pharmacognosie

Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia Pharmacie galénique

M. TOUBLET François-Xavier Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. VIGNOLES Philippe (*) Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. HAMION Guillaume Pharmacognosie, Botanique et Mycologie

Mme SONDA Amar Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Aux membres du jury

Docteur Jost Jérémy, président du jury de thèse : Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse, ainsi que votre soutien et votre implication dans mon projet professionnel d'interchu.

Docteur Jérémie Zerbit, directeur de thèse : Je te remercie de l'avoir dirigée et de m'avoir accordé ta confiance. Merci pour ta volonté de nous transmettre l'intérêt que tu portes à ce sujet. Merci également pour ce stage tellement enrichissant, où tu m'as permis de découvrir un nouveau circuit du médicament, celui de l'HAD et la réflexion qui en découle, y compris l'importance du lien pharmacien/médecin pour le bénéfice du patient.

Docteur Aude Berroneau, membre du jury de thèse : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre bienveillance, votre écoute et la découverte de la pharmacotechnie au sein de l'URC.

Professeur Philippe Moreau, membre du jury de thèse : Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre présence et votre expertise lors de ma soutenance. C'est un immense honneur d'avoir bénéficié de votre regard éclairé sur mon travail.

A toi Mathis Collier : Un grand merci pour l'aide précieuse que tu as apporté dans l'analyse statistique de mon étude.

A ma famille :

À mes parents : Merci pour votre soutien inconditionnel, votre patience, votre écoute et vos conseils. Merci d'avoir tout mis en œuvre pour ma réussite, de m'avoir transmis votre force mentale pendant ces deux concours, et de toujours croire en moi. Le petit ours est fier d'être votre fils.

À toi, Papa, Merci d'avoir été présent jusqu'au bout, d'avoir tout fait pour que je sois dans les meilleures conditions possible. Merci pour ton aide précieuse pour la rédaction de ma thèse ! Tu ne m'as jamais abandonné un seul instant. L'expérience, ça ne s'invente pas !
Merci infiniment !

À toi, Maman, Merci pour le temps que tu as passé à m'expliquer les cours d'anatomie, de cardiologie et de diabétologie. Tes conseils m'ont aidé à surmonter mes doutes et à les transformer en force. Grâce à toi, je suis devenu l'homme que je suis aujourd'hui. Merci infiniment !

À toi, Manon, Merci pour ton soutien total. Chaque retour à Nantes était comme une bouffée d'oxygène, passer des heures à discuter jusqu'à 3h du matin à refaire le monde, à

m'engueuler car je chauffais ton lit.... Toi qui m'as toujours intégré avec tes amis, où tu as toujours exprimé haut et fort la fierté que je sois ton frère ! À mesure que nous grandissons, notre compréhension mutuelle s'approfondit. Simplement merci !

À toi, Elsa, Merci infiniment, mon Rabigue, pour ta présence pendant ces moments difficiles de révisions, qui ont grandement allégé la difficulté de cette période intense dans mon « écosystème », comme tu le dis si bien. Je m'excuse encore de t'avoir « parasité » dans ta chambre lorsque tu manquais de temps, mais oui Zouzou, prend toujours le temps. Encore une fois, merci !

À mes grands-parents : Merci à vous 4, je suis né dans une famille de médecins. Vous m'avez transmis la passion d'exercer son métier. J'aurais aimé en discuter de vive voix aujourd'hui, mais je sais que vous êtes fière de moi.

À toi, Papou, qui as pu me voir interne des hôpitaux, réalisant ton rêve. À toi qui m'as vu faire les 4h30 de voiture de Nantes jusqu'à Guéret pour mon premier semestre, après t'être renseigné sur l'hôpital et m'avoir assuré que j'allais passer un excellent semestre. C'est à toi que je dédie ma thèse, ma première coupe de champagne sera en ton honneur !

À toi, Mamie, qui aurait aimé faire pharmacie, merci de m'avoir accompagné dans ce parcours. Ton amour pour tes petits-enfants était sans limite. Tout ton entourage savait ce que nous faisons, car tu étais infiniment fière. Pace e Salute, Basgi !

À toi, Mamy, même si nous n'étions pas toujours d'accord sur l'homéopathie, merci pour nos discussions enrichissantes et passionnantes. Quelle fierté d'avoir une mamy qui m'appelle après chaque examen. Merci pour tout.

À toi, Papy, tu étais avant-gardiste, le premier à mêler jeux et enseignement. Nous avons commencé à jouer à Lapin Malin niveau maternel, et aujourd'hui, je suis pharmacien. Merci pour ton amour !

À toi, tonton Arnaud, où cette année 2024 aura pour tous les deux une saveur particulière et **à vous Dominique et Franck,** merci à tous les trois pour tous ces moments où vous avez contribué à nourrir ma passion pour le métier de professionnel de santé.

À mes cousins préférés, Vincent, Florian, Matis, Paco, Jean-Antoine, et Sami : merci pour tous ces moments partagés. Chacun de vous occupe une place spéciale dans ma vie, avec une relation unique et indescriptible.

À vous, Marc et Christophe, mes 2 beaux-frères, merci pour tous les moments de bonheur partagés à vos côtés. Votre présence ajoute tant de joie à la vie familiale, et je vous en suis très reconnaissant.

À toi, Ellena, qui partage ma vie aujourd'hui ! Merci pour ton soutien sans faille et ta patience face à mes humeurs. Devenir docteur à trois semaines d'intervalle, c'est magnifique et un signe, une évidence. Bon, tu as choisi les dents, mais personne n'est parfait ! Hors plaisanterie, notre avenir nous réserve plein de promesses, à commencer par ce grand voyage en Amérique du Sud. Merci pour tout !

A mes amis :

À toi Thib, mon binôme, on commence ensemble on finit ensemble. Merci de m'avoir supporté pendant les TP, nos premières soirées d'intégration au pastis, nos parties de tennis, et nos soirées bière lors des matchs de Ligue des Champions ou de FIFA. Par contre, je ne te remercie pas pour les fessées que j'ai dû endurer ! trêve de plaisanterie merci pour tout !

À toi Kiki, « ma 2^e femme » ce qui a souvent hérissé les poils de Margot, Je ne pourrais jamais te remercier assez. Les mots me manquent pour exprimer toute ma gratitude. Depuis le début du concours de l'internat jusqu'à la réalisation de ma thèse, tu as été un soutien inébranlable ! Il est indéniable que je n'aurais pas réussi sans toi, l'expert de R et de Python. Grace à toi je vais pouvoir commencer à vivre « une vie de seigneur », J'aurais aimé la passer le 22... Mais bon il y aura une surprise ce WE là. Si un jour on arrive à créer une holding et y travailler 7j/7 ce serait le Graal. Merci pour tout mon Kiki.

À toi Jonat, frère séfarade tout ébouriffé qui l'eut cru ? De Nantes en passant par Gueret, Ussel, Bordeaux et devenir co interne à Paris quel parcours. Merci pour tes « veaucaux » de 5 min à écouter le soir avant de se coucher en buvant un carcadet ! Merci pour nos ref, nos délires, très sympa, en m'obligeant à remercier Panthéa ! En lisant ce mot, j'espère que tu m'entendras dire mon « Ouais » dans ta tête, et aujourd'hui tu pourras dire à Sylvie où est caché le pharmacien de la stérilisation centrale ... Mais pas dans la cabine ! Merci pour tout !

À toi, Théo, mon « boulet » comme dit Martine, merci pour tout, ton soutien inestimable et les kilomètres parcourus pour me rejoindre là où j'étais affecté. Peu de personnes auraient fait autant. Entre nous je sais que t'as adoré Ussel, le lac de Sèchemailles et les tables de bistrot à Limoges ! C'est une année incroyable pour nous 2, l'aboutissement de ma thèse à tes cotés et toi ton premier titre MPG. Blague à part, on a commencé à manger des M&M's et galettes suédoises les pauses midi et aujourd'hui on sort le champagne ensemble un soutien comme le tien est indescriptible, c'est gravé à vie, Merci !

À toi, Marc, mon frère, celui que l'on évoque lorsque l'on parle des amis qui se comptent sur les doigts de la main. Malgré la distance, tu es cette personne avec qui je parle chaque semaine sans faute. Nos debriefs de soirées Ligue des Champions, nos paris annuels, nos restaurants, nos bars sont gravés à jamais dans ma mémoire. Merci à toi de m'avoir donné l'envie de poursuivre dans ce merveilleux métier de pharmacie. Je me souviens encore de

t'entendre dire "mon meilleur élément" au comptoir en me présentant. Merci pour ton soutien exceptionnel, sans toi, l'expérience en pharmacie n'aurait pas le même goût !

À toi, Arthur, merci d'avoir été présent depuis le début, depuis nos moments dans les vestiaires de gym et nos victoires partagées ! Les plus grands fous rires de mon enfance, qui nous ont valu quelques "dégage" de Fabrice... Toujours à l'écoute et capable de t'adapter à toutes les circonstances ! Quelqu'un sur qui je peux compter !

À vous, Cam et Nono, ce trio qui a su ne jamais cesser de fonctionner, nos précieux moments à débattre, à refaire le monde. Un grand merci à la pharmacie pour avoir rendu ces rencontres possibles. Merci à vous d'être là, d'être vous !

À vous, Margot et Chachou, merci pour votre soutien. Quel plaisir de vous avoir retrouvées à Paris pendant ces six mois, confirmant l'importance de votre place dans ma vie. Merci d'être venues jusqu'à Bordeaux pour ce moment si spécial pour moi.

À, toi Enzo, Merci pour tous ces étés passés à tes côtés sous le soleil cannois à me défouler au tennis ! Aujourd'hui c'est l'heure de ne plus se cacher dans le buisson ...

À toi Myriam, avec qui j'ai vécu l'expérience inédite de la préparation de l'internat pendant le confinement, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. A nos souvenirs et à tout le bonheur que je te souhaite.

Au Gros sale, merci pour toutes ces années où, grâce à vous, Pharma Nantes est devenue une famille. Entre les rires, les fêtes, et les tonus, ça a été sport, mais on s'est régalé !

Aux chasseurs, pour certains à la retraite pour d'autres chasseurs actifs, Merci à vous, pour tous ces moments exceptionnels partagés ensemble.

À la team Usta, merci pour votre soutien, votre bouffée d'oxygène, merci à Pharma Nantes de m'avoir permis de rencontrer ces personnes qui sont aujourd'hui le cœur de mon groupe d'amis.

À toi, Sarah, toi qui as joué le rôle de marraine lors de mon semestre à Gueret, où j'arrivais dans l'inconnu, loin de mes amis et de ma famille. Tu as été une personne majeure pour l'épanouissement de mon semestre, Merci infiniment.

À mes co internes de Bordeaux, Jouvien, Guigui, Mel, le H, Micka, Vic, Théo, Alice. Quelle équipe, la meilleure ! Merci pour ces moments de fous rires dans l'URC et à la distri particulièrement les lendemains de soirées après de belles quilles ...Aujourd'hui, on m'a demandé de réfléchir, bientôt 9 ans d'études...

À mes potes de médecine de Nantes, merci pour ces moments exceptionnels : les godets du vendredi soir, les tonus, les vacances à Biarritz, les fêtes de Bayonne, et tant d'autres !

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

MM : Myélome Multiple

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

RFNT : Récepteurs du facteur de nécrose tumorale

R/R : Récidivant/ Réfractaire

BCMA : B-Cell Maturation Antigen

CAR T : Chimeric Antigen Receptor T cells

AcBs : Anticorps bispécifiques

BsAbs : Bispecifics Antibodies

HAD : Hospitalisation à domicile

HaH : Hospitalization at home

HDJ : Hôpital de jour

DH : Day Hospital

PS: Performance statute

KNN : K-nearest neighbors

SSP : Survie sans progression

PFS : Progression free survival

CRH : Compte rendu hospitalier

SG : Survie globale

OS : Overall survival

DDT : Durée de traitement

TTF : Time to treatment failure

SRC : Syndrome de relargage cytokinique

CRS : Cytokine release syndrome

EGG : Évaluation gériatrique globale

PRME : programme medico économique

PHRC : Programme recherche clinique

Table des matières

Introduction.....	16
I. Objectifs	19
II. Article.....	20
METHODS.....	20
Study Design and Population	20
Treatment	20
Data collection.....	20
Endpoints	21
Statistical Analysis	21
RESULTS.....	22
Demographic and clinical characteristics of patients.....	22
Efficacy outcomes	26
Response prediction	28
Adverse events.....	30
III. Discussion	35
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	40
Annexes.....	44
Serment De Galien	48

Table des illustrations

Figure 1. Mécanisme d'action du teclistamab (23).....	17
Figure 2. Flow chart of patient's inclusion.....	22
Figure 3. Therapeutic pathway by patient from the first administration of BsAb.....	23
Figure 4. Treatment to HaH offset.	24
Figure 5. Landmark analysis according to BsAbs into HaH. Kaplan–Meier curves with the threshold of 180 days (landmark analysis).....	27
Figure 6. Forest plot of analyses of predictive factors for PFS	28
Figure 7. Forest plot of analyses of predictive factors for TTF	29
Figure 8. Rate of response by group	30
Figure 9. Landmark analysis according to BsAbs into HaH for infections of grade ≥ 3	32
Figure 10. Landmark analysis according to BsAbs into HaH for hematologic toxicity of grade ≥ 3	34

Table des tableaux

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients.....	25
Table 2. Disease prevention data.....	31
Table 3. Adverse event.....	33

Introduction

Le myélome multiple (MM), ou maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse. On parle de myélome multiple en raison de l'atteinte de plusieurs os. Les plasmocytes anormaux, aussi appelés cellules myélomateuses, peuvent se loger dans tous les os du corps. Le MM représente 10 à 15 % des hémopathies malignes et moins de 2 % de l'ensemble des cancers. En 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple recensé en France est estimé à 5 442 (1). Les facteurs de risque de MM incluent l'âge (moyenne de 69 ans au diagnostic), l'ethnie (risque doublé chez les Afro-Américains), le sexe (risque 1.5 fois plus élevé chez les hommes) et les antécédents familiaux (2).

Au cours de la dernière décennie, la prise en charge du MM a été profondément transformée grâce à l'intégration de nouveaux traitements dans les stratégies médicales. Ces nouveaux médicaments, souvent utilisés en combinaison, ont été intégrés aux recommandations cliniques nationales et internationales, modifiant profondément l'approche thérapeutique du MM et améliorant considérablement la survie globale (SG) des patients (3). Plusieurs essais de phase 3 ont démontré une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la SG grâce à l'utilisation de combinaisons de triplets, suggérant qu'au moins deux médicaments actifs devraient être associés à des stéroïdes. Les inhibiteurs du protéasome, les agents immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux ont considérablement amélioré les taux de survie à cinq ans (4). L'utilisation de schémas thérapeutiques innovants et/ou la transplantation de cellules souches hématopoïétiques peuvent permettre d'obtenir une rémission prolongée (5). Avec un âge médian de 70 ans au diagnostic (6), la majorité des patients ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (7), nécessitant l'exploration d'autres stratégies thérapeutiques.

Au moment de la rechute le choix du traitement est influencé par de nombreux facteurs liés au patient et à la maladie, tels que l'âge, le profil cytogénétique, les toxicités préexistantes, les comorbidités et l'agressivité de la rechute, mais surtout par le type et la réponse aux thérapies antérieures. Les rechutes sont inévitables en raison de la résistance aux médicaments (8) et la durée de la réponse diminue avec chaque ligne de traitement successive (9). Par conséquent, il existe un besoin persistant d'innover et de proposer de nouvelles thérapies pour les patients atteints de myélome multiple récidivant/réfractaire (R/R) (10). Le ciblage de l'antigène de maturation des cellules B BCMA (B-cell maturation antigen), une protéine de surface cellulaire appartenant à la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (RFNT) présente sur les plasmocytes malins et normaux, est devenu la cible privilégiée dans le MM R/R en raison de sa surexpression sur les cellules myélomateuses (11–15).

L'expression du BCMA est évaluée par immunohistochimie et cytométrie de flux et pourrait donc devenir un marqueur pronostique et prédictif des réponses aux traitements (16,17).

Actuellement, de nombreuses approches différentes étudient le BCMA en tant que cible multimodale efficace (13). Bien que des agents tels que l'anticorps conjugué belantamab mafodotin n'aient pas démontré une efficacité supérieure aux traitements existants (18), les options thérapeutiques continuent d'évoluer. Les cellules CAR T (Chimeric antigen receptor T cells) ont montré des résultats prometteurs (12), mais leur utilisation est limitée par la complexité de leur fabrication et de leur disponibilité restreinte (19). Les anticorps bispécifiques (AcBs) offrent donc une perspective prometteuse dans la recherche de nouvelles solutions à ce défi médical pressant. Récemment, deux nouveaux AcBs ont reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du MM R/R : le teclistamab et l'elranatamab (20–22).

Le teclistamab est un AcBs humanisé de l'immunoglobuline G4-proline, de l'alanine, de l'alanine (IgG-4 PAA). L'elranatamab est un AcBs humanisé l'immunoglobuline G2Kappa. Ils ciblent le complexe des récepteurs CD3 sur les lymphocytes T et la BCMA sur les cellules myélomateuses. Avec leur double liaison, les AcBs attirent les cellules T CD3+ à proximité des cellules BCMA+, ce qui facilite l'activation des lymphocytes T et la lyse subséquente des cellules de myélome (Figure 1).

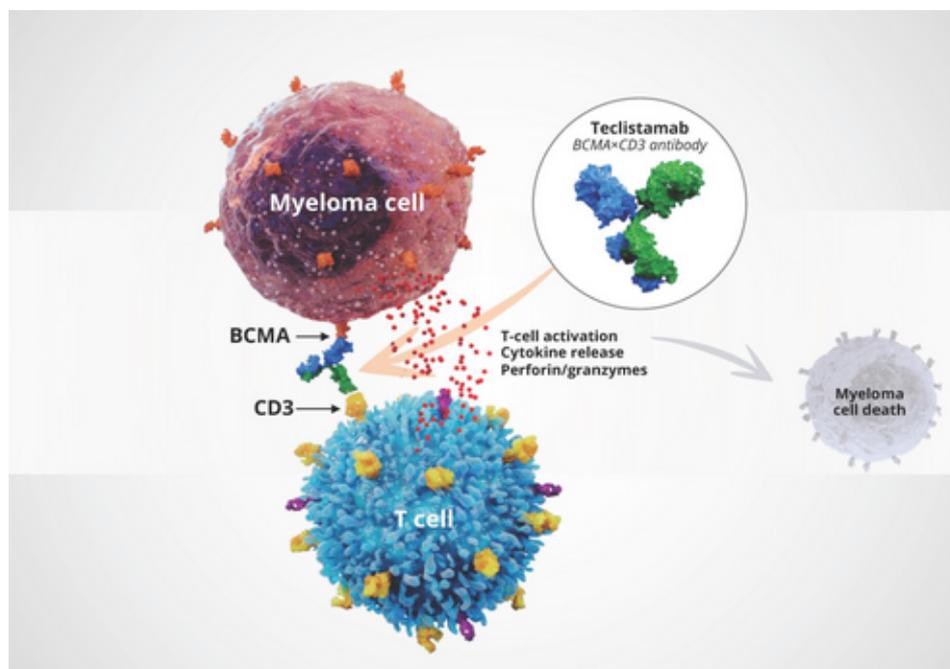


Figure 1. Mécanisme d'action du teclistamab (23)

En tant qu'AcBs, ils ciblent à la fois le CD3 à la surface des lymphocytes T et le BCMA à la surface des cellules myélomateuses, formant une synapse immunologique entre les deux types de cellules et permettant ainsi l'activation des lymphocytes T et la lyse subséquente des

cellules myélomateuses. Le teclistamab est le premier AcBs ciblant le BCMA disponible pour le traitement du MM (24). L'approbation accélérée du teclistamab et de l'elranatamab était basée sur les résultats de l'étude MajesTEC-1 (21) et de l'étude MagnetisMM-3 (22). Les AcBs ont entraîné un taux élevé de réponse profonde et durable chez les patients atteints de MM R/R et exposés à la triple classe. Les cytopénies et les infections étaient fréquentes ; les effets toxiques compatibles avec la réorientation des lymphocytes T étaient principalement de grade 1 ou 2. Malgré le taux élevé de complications infectieuses et la tolérance parfois difficile pour les patients, la question du maintien des soins à domicile est pertinente.

En effet, le cancer étant souvent considéré comme une maladie chronique nécessitant des traitements répétés, l'hospitalisation à domicile (HAD) mérite d'être évaluée comme une alternative à l'hospitalisation conventionnelle ou à l'hôpital de jour (HDJ) pour l'administration des médicaments anticancéreux injectables. La mission de l'HAD est d'assurer aux personnes atteintes de maladies graves, complexes et évolutives, les soins médicaux et paramédicaux continus et coordonnés que seul un établissement hospitalier peut dispenser, au domicile du patient, pour une durée limitée, en fonction de l'évolution de l'état de santé. L'HAD AP-HP, la plus ancienne structure d'hospitalisation à domicile en France prend en charge environ 900 patients par jour, dont environ 30% atteints de cancer (25).

L'unité de chimiothérapie de l'HAD joue un rôle crucial en assurant la liaison entre la production, les unités de soins, et l'administration de la chimiothérapie aux patients. L'éligibilité de traitement anticancéreux à l'HAD de l'AP-HP s'appuie sur trois critères : la stabilité, le temps de perfusion et le profil de tolérance (Annexe 1). Avant chaque administration à domicile, cette unité reçoit 48 heures à l'avance le bilan sanguin correspondant, ainsi qu'une fiche de données cliniques. De plus, elle est chargée d'alerter l'hématologue référent en cas de température supérieure à 38 degrés, d'hypotension, d'infection ou de toxicité hématologiques de grade ≥ 3 . La surveillance est intensifiée après le début du traitement. Quinze minutes après l'administration, le pouls, la pression artérielle, la fréquence respiratoire et la température sont contrôlés. Une surveillance post-traitement est effectuée 24 heures plus tard, en particulier au cours des deuxième et troisième cycle de traitements, y compris la collecte de données cliniques à domicile pour détecter un éventuel syndrome de libération de cytokines, une neurotoxicité et une infection. Malgré l'ancienneté et la faisabilité avérée des soins à domicile depuis 1947, la rareté des données publiées sur les paramètres de santé tels que la SG et la SSP limite encore l'extension généralisée de l'HAD (26).

I. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la faisabilité et la tolérance de l'administration d'AcBs en hospitalisation à domicile chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire/récidivant. Plus précisément, cette étude vise à comparer les résultats en termes de SSP, de SG et de durée de traitement (DDT) entre les patients traités en hospitalisation à domicile et ceux traités en hospitalisation en établissement.

Les objectifs secondaires incluent l'évaluation des taux d'infections et de toxicités hématologiques de grade ≥ 3 dans les deux cohortes, ainsi que l'identification de facteurs prédictifs de réponse et de tolérance aux traitements administrés à domicile.

Cette étude cherche à démontrer que le traitement par AcBs en HAD est une alternative sûre et efficace pour les patients atteints de myélome multiple, offrant une qualité de vie améliorée et une gestion optimale des ressources hospitalières. Par ailleurs, elle entend explorer l'impact de différents facteurs des patients sur la tolérance et l'efficacité de ces traitements administrés à domicile.

Dans le cadre de ce manuscrit de thèse, certaines sections seront présentées selon les standards internationaux de publication scientifique, sous forme d'article scientifique afin de favoriser la diffusion de nos résultats. Ainsi, les sections "Méthodes" et "Résultats" de cette étude seront rédigées en anglais.

II. Article

METHODS

Study Design and Population

We conducted a real-world, retrospective multicentre study (BISPEMMHAD). The study population included all consecutive patients with relapsed and refractory (R/R) multiple myeloma (MM) treated in 21 Greater Paris University Hospitals (AP-HP) with teclistamab or elranatamab between July 2022 and January 2024. Patients were either triple-class refractory multiple myeloma, meaning refractory to an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody, or penta-refractory, meaning refractory to two proteasome inhibitors, two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody. The exclusion criterion was the patients' opposition to the reuse of their data. Among the included patients, the analysis compared those who had received at least one administration of their MM treatment in hospitalization at home (HaH cohort) with other patients (No HaH cohort). The study received approval from the Institutional Review Board (IRB00011591, CSE-EDS n°23-11) the AP-HP Scientific and Ethical Committee. All subjects included in this study were informed about the reuse of their data for research purposes, and those who opposed it were excluded in accordance with French legislation.

Treatment

Patients treated with teclistamab received a weekly subcutaneous injection (at a dose of 1.5 mg/kg of body weight) following progressive doses of 0.06 mg/kg and 0.3 mg/kg on the 1st and 3rd days of the first cycle (Annex 1). From the 8th day of cycle 2, patients were eligible to receive their Bispecific antibodies (BsAbs) through AP-HP home hospitalization. The majority of patients in the HaH cohort received the first day of each cycle in the day hospital, but the schedule could be adjusted according to the needs of the patient and the service. Patients treated with elranatamab received a weekly subcutaneous injection at a fixed dose of 76 mg following progressive doses of 12 mg and 76 mg on the 1st and 4th days of the first cycle (Annex 2). From cycle 2 onwards, patients were eligible to receive their BsAbs at home. The majority of patients in the HaH cohort received the first day of each cycle in the day hospital, but the schedule could be adjusted according to the service's requirements.

Data collection

The AP-HP clinical data warehouse (CDW) contains data available on all hospital visits of patients in nine AP-HP hospitals, including age, sex, performance status, ISS stage, albumin levels, lactate dehydrogenase (LDH), complete blood count, and the molecular characteristics

of the myeloma. These structured data were obtained through automatic extraction. Comorbidities were extracted from the International Classification of Diseases codes used during previous hospitalizations and before the diagnosis date. Patients treated with teclistamab or elranatamab and the treatment start date were obtained through semi-automatic extraction. Prophylactic treatments, the number and type of previous treatment lines, and high-grade hematological toxicities and infections were manually extracted by reviewing medical reports to collect complete and detailed information.

Endpoints

The primary endpoint assessed was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included overall survival (OS) for the two groups of treated patients, time treatment failure (TTF) and the cumulative incidence of grade ≥ 3 hematological toxicities and grade ≥ 3 infections. PFS was defined as the time between the first day of the first treatment cycle and the date of disease progression or the date of the last hospital discharge summary. OS was defined as the time between the first day of the first treatment cycle and the date of death or the date of the last HDS. TTF was defined as the time between the first day of the first treatment cycle and the discontinuation of treatment due to disease progression, intolerance, or death. Hematological toxicity was characterized by neutrophil counts (ANC) $< 800/\text{mm}^3$, platelets $< 50 \text{ G/L}$, and hemoglobin $< 8 \text{ g/dL}$, all classified as grade 3. The occurrence of adverse events was evaluated according to version 5.0. of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the National Cancer Institute (NCI) (27).

Statistical Analysis

A detailed statistical analysis plan was developed and implemented before the data freeze date of February 9, 2024. Quantitative variables were described using means and medians. Qualitative variables were described using numbers and proportions. PFS, OS, TTF, as well as hematological toxicities and infections, were estimated using the Kaplan-Meier method. A landmark analysis was adopted to avoid bias related to immortal time, as HaH is a time-dependent variable. 180 days was used as a landmark point after treatment initiation. This duration was chosen to maximize patient inclusion and to provide sufficient follow-up for thorough evaluation. A Cox proportional hazards model with a selection procedure was used to evaluate the influence of covariates on PFS, TTF, and grade ≥ 3 infections and hematological toxicities, based on whether patients were treated in HaH or not. To address missing data, certain biological and clinical values were imputed using the k-nearest neighbors (KNN) method. Cardiac comorbidities (hypertension, diabetes, obesity) and renal comorbidities were identified within the three years preceding the start of treatment. Biological data were based on the most recent values, dating to a maximum of 60 days before the first day of the first

cycle. Data treatment and preparation were conducted using Python 3.7 (Python Software Foundation, Amsterdam, Netherlands). Statistical analyses, including descriptive, quantitative, and survival analyses via Cox regression, were performed using R 4.0.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), using the "survival" package version 3.3 for Cox regression. This study followed the recommendations of the STROBE initiative (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

RESULTS

Demographic and clinical characteristics of patients

The analysis included 201 patients with relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM) treated with either teclistamab or elranatamab. All received their first treatment cycles in hospital. Subsequently, for the following treatment cycles, 176 patients continued in the day hospital (DH) (No HaH cohort) while 25 patients were included in the HaH cohort, with an alternating DH schedule adapted to each patient (Figure 2).

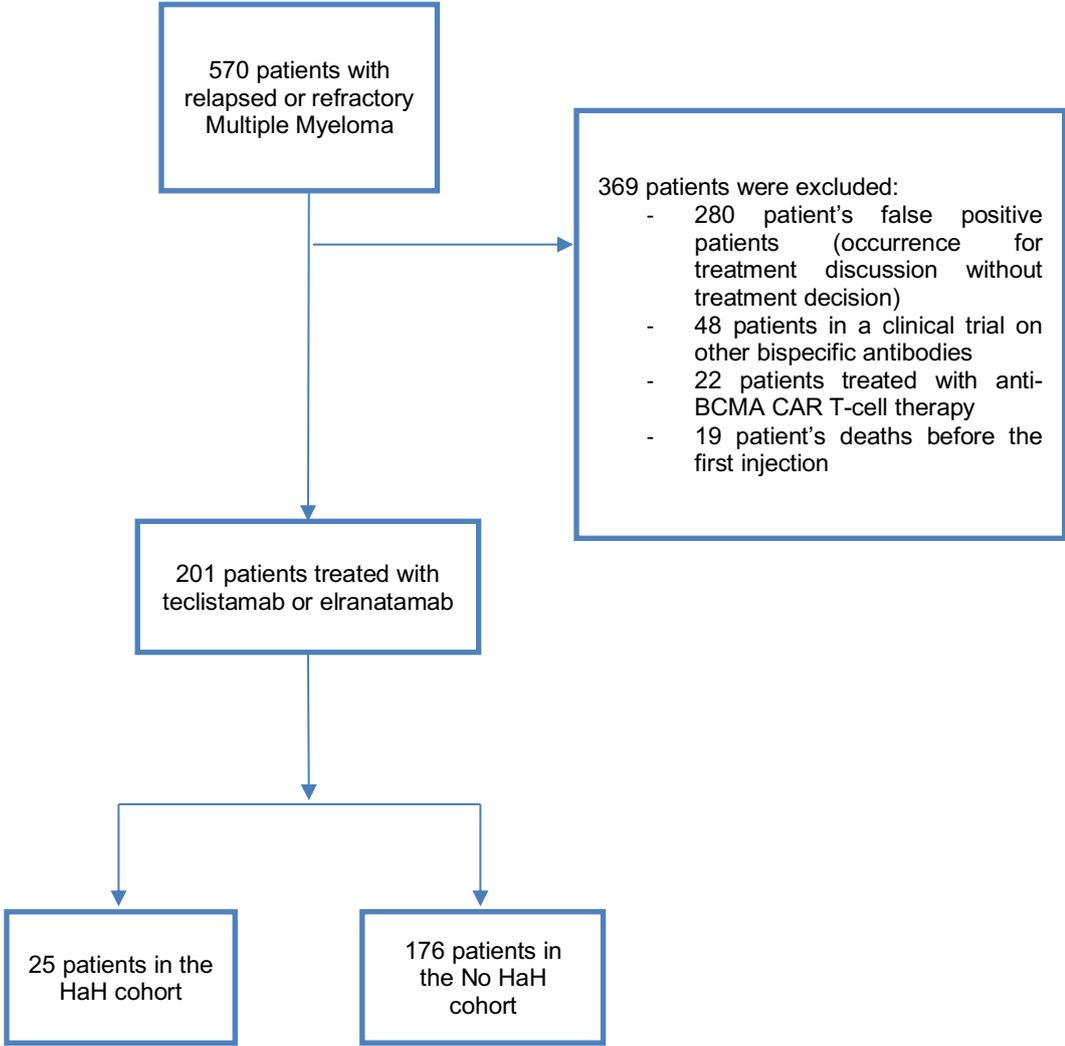


Figure 2. Flow chart of patient's inclusion

All patients began their course of BsAbs treatment in conventional hospitalization or DH before some gradually transitioned to HaH (Figure 3).

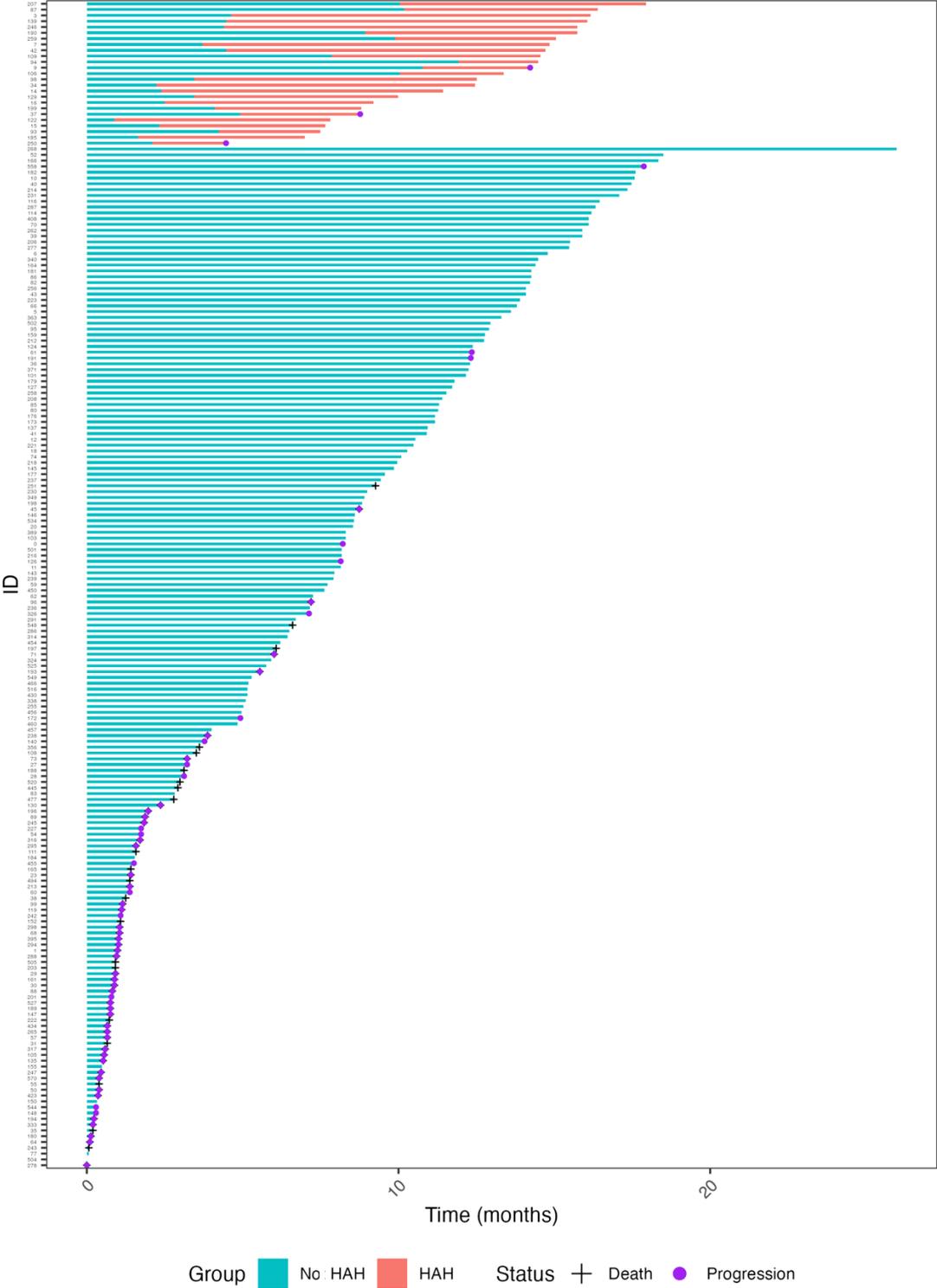


Figure 3. Therapeutic pathway by patient from the first administration of BsAb. Legend: The plot allows for the identification of potential disease progression and patient deaths over time.

The most common intervals for the transition from DH to HaH are around 50 to 100 days and 300 days (Figure 4). Approximately 150 days after the inclusion of patients in HaH, 17 patients had started HaH. After 400 days, this number had increased to 25 patients.

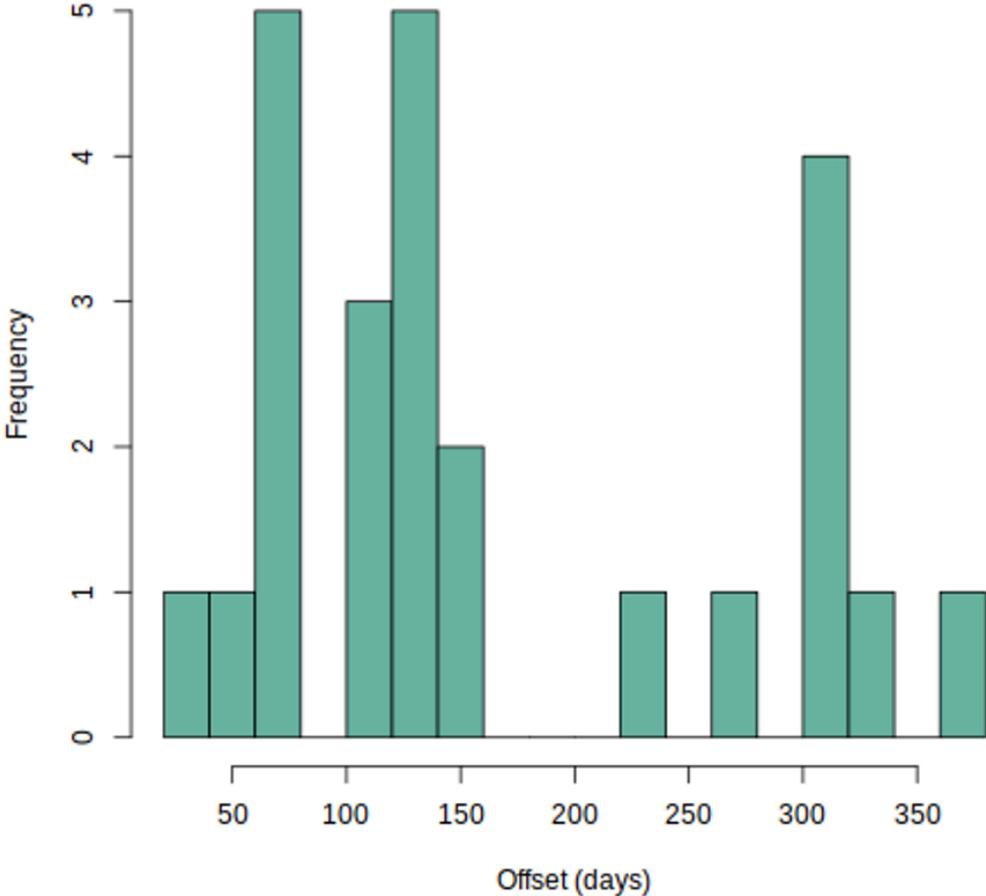


Figure 4. Treatment to HaH offset.

Legend: The graph shows the number of days of treatment in DH before transition in HaH. The values are grouped by day intervals, with the vertical axis indicating the number of patients for each interval.

In the no HaH cohort, a predominance of males was observed (56.8%) (Table 1). The median age was 72 years, with 25.6% over 75 years old. A majority (53.4%) had a performance status of 0 or 1 at the start of BsAbs administration. Additionally, 39.2% had an ISS stage 3 at diagnosis. Predominant biological characteristics included monoclonal IgG immunoglobulin (63.6%), kappa light chain (61.9%), and more than three bone lesions (60.2%). Most patients had received more than three prior lines of treatment, with 72.7% being penta-refractory. Regarding comorbidities, 38.1% had cardiac comorbidities and 34.7% had renal insufficiency.

Among the HaH cohort, the median age was 73 years, with 36% over 75 years old. Women represented 68% of this cohort. A majority (68%) had a performance status of 0 or 1 at the start of BsAbs administration. At diagnosis, 48% had an ISS stage 3. The main biological characteristics included monoclonal IgG immunoglobulin (68%) and kappa light chain (60%). Most patients had received more than three prior lines of treatment, with 68% being penta-refractory. Regarding comorbidities, 40% had cardiac comorbidities and 20% had renal insufficiency.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients

		No HaH : N1= 176	HaH : N2= 25
Teclistamab	n (%)	129 (73.3)	19 (76)
Elranatamab	n (%)	47 (26.7)	6 (24)
Age	Med (min-max)	72 (44-90)	73 (43-88)
≤ 75	n (%)	131 (74.4)	16 (64)
> 75	n (%)	45 (25.6)	9 (36)
Sex			
Male	n (%)	100 (56.8)	8 (32)
Female	n (%)	76 (43.2)	17 (68)
stage at treatment initiation			
ISS Stade I	n (%)	63 (35.8)	7 (28)
ISS Stade II	n (%)	44 (25)	6 (24)
ISS Stade III	n (%)	69 (39.2)	12 (48)
PS at diagnostic			
PS 0-1	n (%)	94 (53.4)	17 (68)
PS 2-4	n (%)	82 (46.6)	8 (32)
Triple class refractory			
Penta drug refractory	n (%)	128 (72.7)	17 (68)
Treatment previous			
≤ 3	n (%)	57 (32.4)	7 (28)
> 3	n (%)	119 (67.6)	18 (72)

Characteristic molecular FISH			
t (4;14)	n (%)	27 (15.3)	4 (16)
del17p13	n (%)	29 (16.5)	2 (8)
del1q21	n (%)	6 (3.4)	0 (0)
add1p	n (%)	16 (9.1)	0 (0)
11-14	n (%)	21 (11.9)	2 (8)
Monoclonal Ig			
IgG	n (%)	112 (63.6)	17 (68)
IgA	n (%)	36 (20.5)	7 (28)
IgD	n (%)	2 (1.1)	0 (0)
BJ	n (%)	22 (12.5)	1 (4)
absent	n (%)	4 (2.3)	0 (0)
Light chain			
Kappa	n (%)	109 (61.9)	15 (60)
Lambda	n (%)	67 (38.1)	10 (40)
Bone lesions			
< 3	n (%)	34 (19.3)	9 (36)
≥ 3	n (%)	106 (60.2)	10 (40)
absent	n (%)	36 (20.5)	6 (24)
Cardiovascular risk			
Renal failure	n (%)	61 (34.7)	5 (20)

Efficacy outcomes

For progression-free survival (PFS, Figure 4A), from day 180 onward, one patient progressed on the first day of treatment, but there was no significant difference between the two groups ($p=0.584$). Median survival was not reached. Regarding overall survival (OS, Figure 4B), from day 180 to the end of the study, there was no significant difference between the two groups ($p=0.224$). No deaths occurred among patients treated at home. Median survival was not reached. For time to treatment failure (TTF, Figure 4C), from day 180 onward, one patient progressed on the first day of treatment and another discontinued treatment due to intolerance. There was no significant difference between the two groups ($p=0.421$). Median treatment time was not reached.

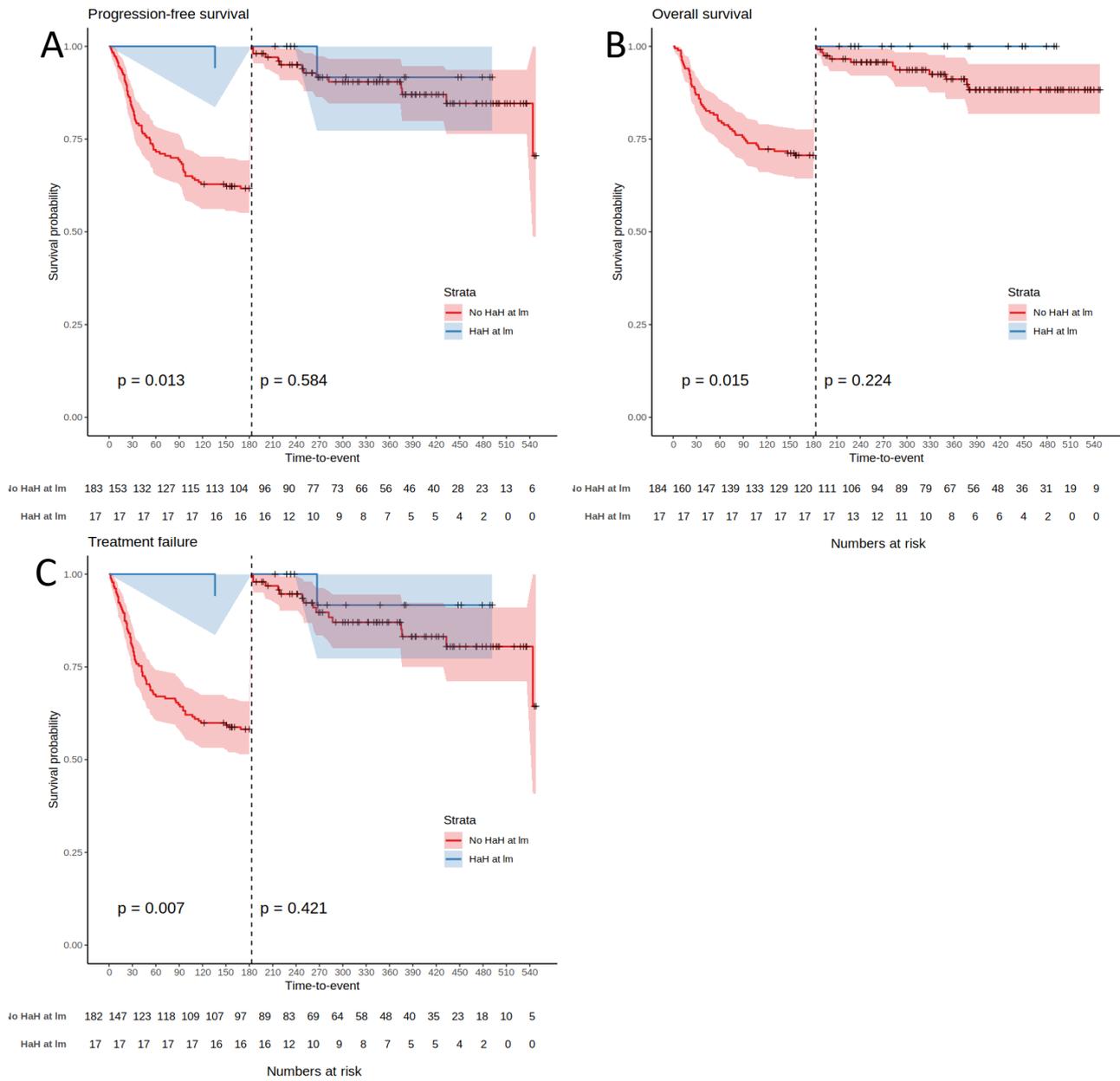


Figure 5. Landmark analysis according to BsAbs into HaH. Kaplan–Meier curves with the threshold of 180 days (landmark analysis). A: Kaplan-Meier curves for PFS. B: Kaplan-Meier curves for OS. C: Kaplan-Meier curves for TTF

Response prediction

HaH had no significant impact on PFS (HR=1.76, 95% CI: 0.47-5.89) (Figure 6). Among demographic parameters, performance status 2-4 (HR=2.86, 95% CI: 1.75-4.70) was significantly associated with a risk of progression, while patients aged over 75 years had a beneficial effect on disease progression (HR=0.53, 95% CI: 0.3-0.93). Among comorbidities, renal insufficiency significantly reduced PFS (HR=1.79, 95% CI: 1.01-3.17). Among biological parameters, an increase in LDH levels above normal values (HR=2.14, 95% CI: 1.25-3.69), hypergammaglobulinemia (HR=1.96, 95% CI: 1.16-3.33), and hypoalbuminemia (HR=2.23, 95% CI: 1.32-3.76) significantly reduced PFS.

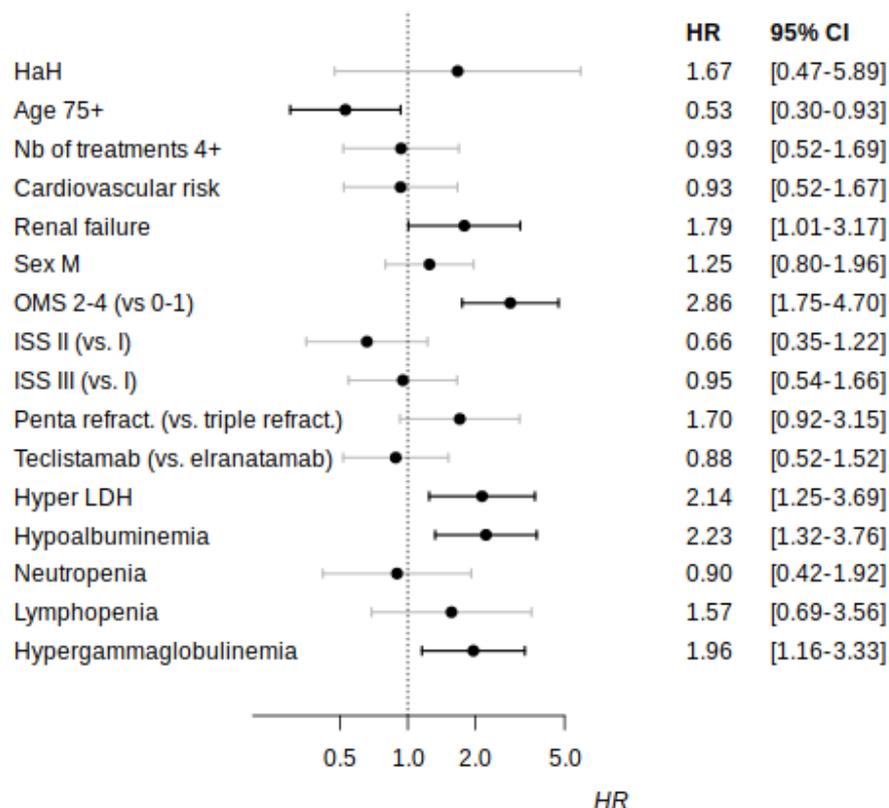


Figure 6. Forest plot of analyses of predictive factors for PFS

HaH did not have a significant impact on TTF (HR=1.37, 95% CI: 0.39-4.85) (Figure 7). Among demographic parameters, only WHO status 2-4 (HR=3.87, 95% CI: 2.39-6.27) was significantly associated with TTF. Among comorbidities, renal insufficiency was significantly associated with TTF (HR=2.20, 95% CI: 1.27-3.83). Among biological parameters, an increase in LDH levels (HR=2.09, 95% CI: 1.25-3.48), hypergammaglobulinemia (HR=2.08, 95% CI: 1.28-3.40), and hypoalbuminemia (HR=2.08, 95% CI: 1.28-3.40) were significantly associated with TTF.

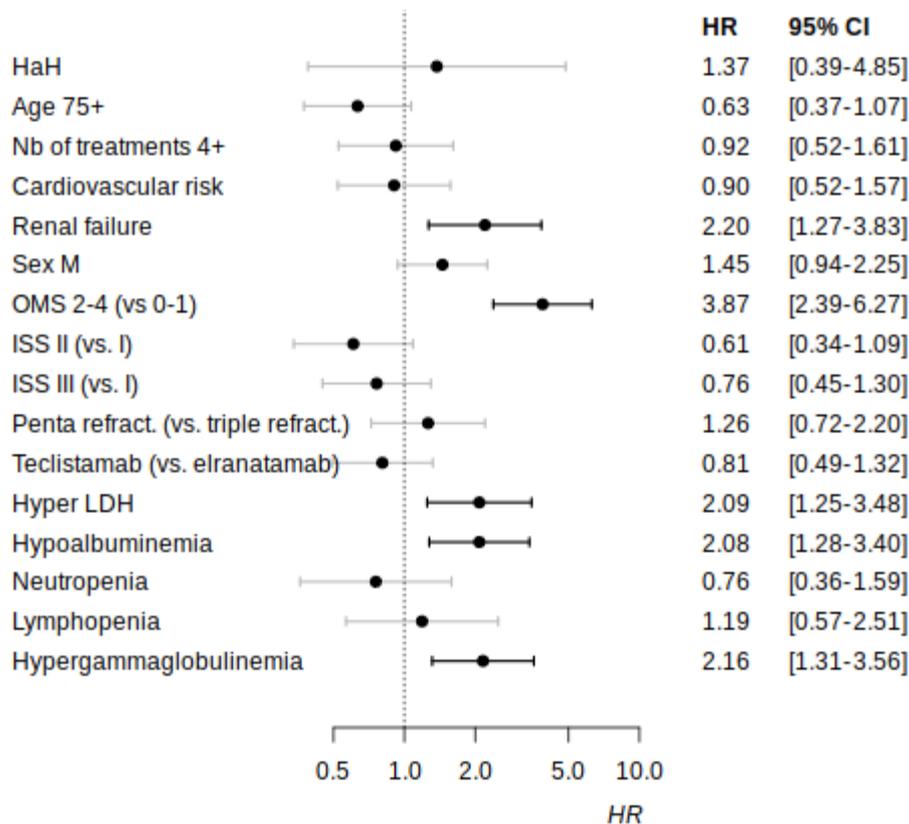


Figure 7. Forest plot of analyses of predictive factors for TTF

Furthermore, other identified parameters such as the number of prior treatments (more than four), refractoriness to 3 classes of drugs or 5 treatments, the type of bispecific antibody, disease stage, gender, cardiac comorbidities, as well as biological parameters such as neutropenia and lymphopenia, did not influence TTF and PFS. The rate and type of response in both cohorts were retrospectively studied (Figure 8). 59.7% responded in the no HaH treated patients while all HaH-treated patients responded. In the no HaH cohort, 31.2% had a complete response, 11.4% a very good partial response, and 16.5% a partial response. In the HaH cohort, 56% had a complete response, 28% a very good partial response, and 16% a partial response.

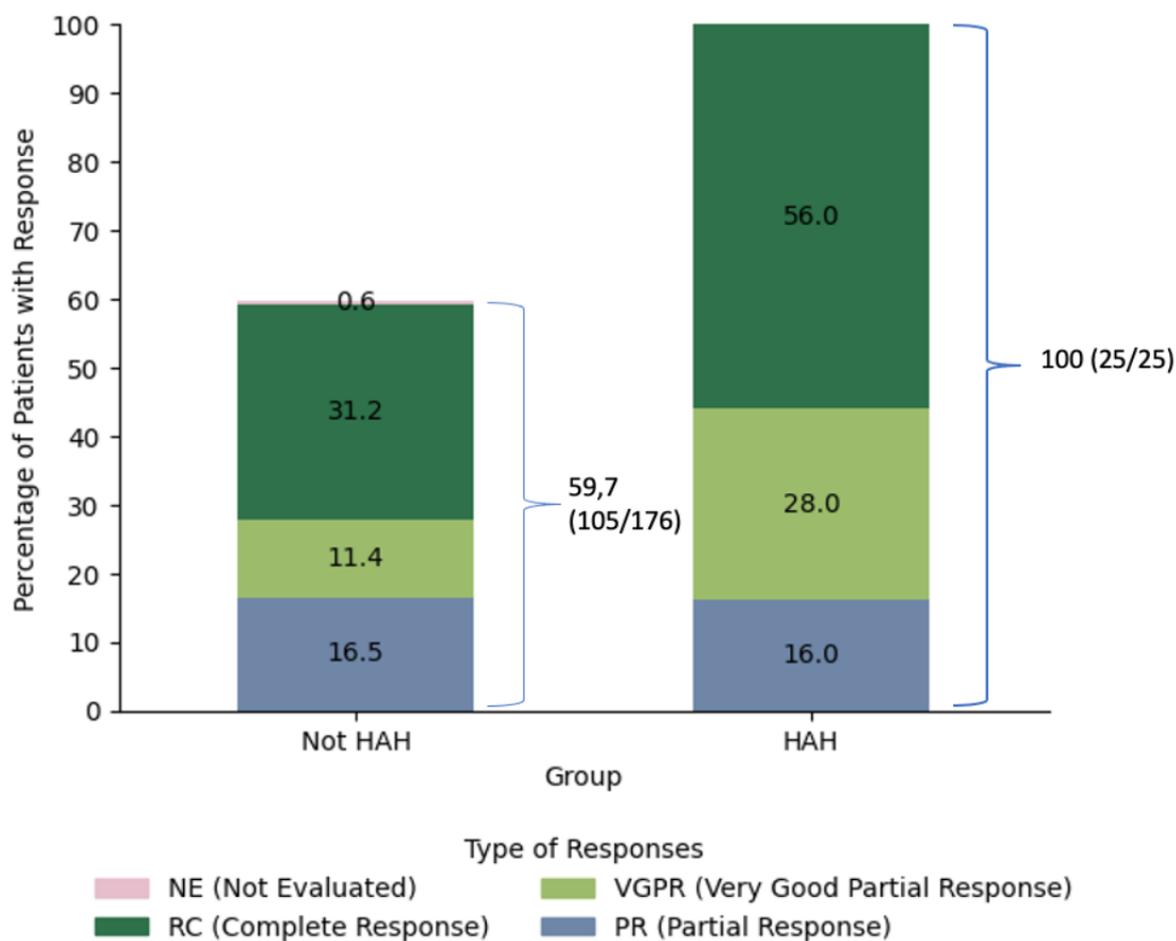


Figure 8. Rate of response by group

Adverse events

Patients systematically received at least one antibiotic, mainly trimethoprim/sulfamethoxazole, and an antiviral (Table 2). Moreover, more than half of the patients benefited from immunoglobulin supplementation (n1=98, 55.7%; n2=15, 60%). Systematic vaccination against COVID-19, pneumococcus, and influenza was recommended to all patients, as well as vaccination against haemophilus on a case-by-case basis.

Table 2. Disease prevention data

		No HaH	HaH :
		N1= 176	N2= 25
Antibacterial prophylaxis			
Amoxicilline	n (%)	102 (58)	7 (28)
Quinolone	n (%)	1 (0.6)	3 (12)
TMP-SMX*	n (%)	160 (90.9)	24 (96)
Other	n (%)	15 (8.5)	9 (36)
Fungal prophylaxis	n (%)	2 (1.1)	3 (12)
Antiviral prophylaxis	n (%)	171 (97.2)	24 (96)
Ig supplementation	n (%)	98 (55.7)	15 (60)
Vaccination:			
Influenza	n (%)	42 (23.9)	11 (44)
Sars-CoV-2	n (%)	85 (48)	19 (76)
Pneumococcus	n (%)	25 (14)	9 (36)
Haemophilus	n (%)	8 (4.5)	3 (12)

*TMP-SMX : trimethoprim sulfamethoxazole

Grade ≥ 3 infections for both populations were studied (Figure 9A). From 180 days onward, no significant difference was found within the two populations ($p= 0.49$). No grade ≥ 3 infections had occurred among patients treated in HaH. Neither demographic factors, therapeutic history, nor clinical biomarkers influenced the occurrence of infection (Figure 9B).

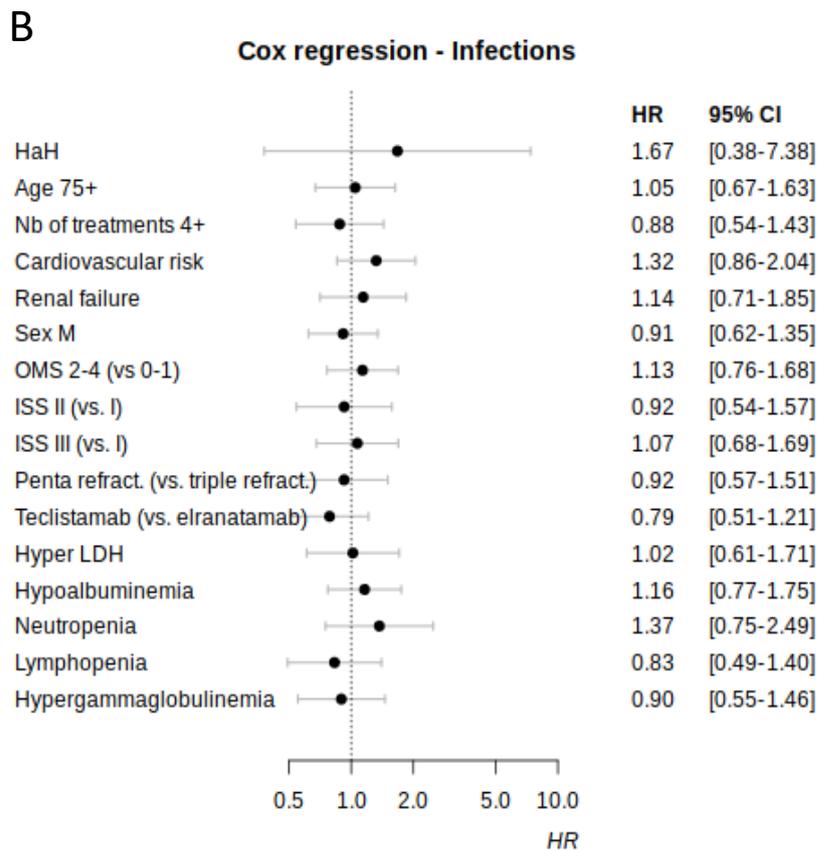
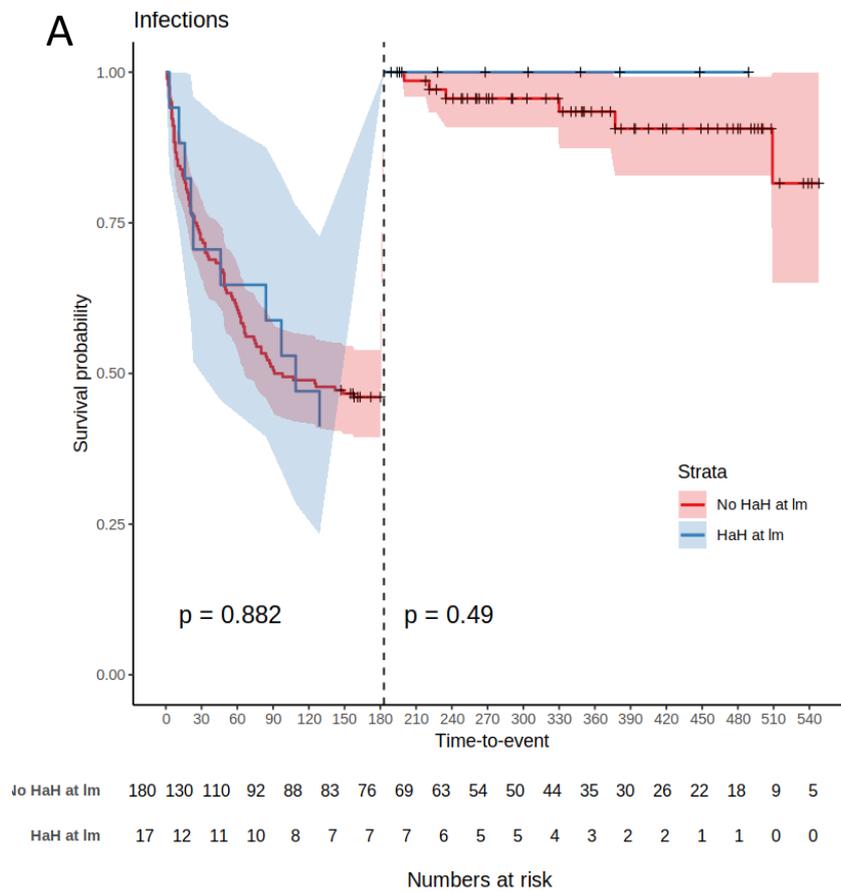


Figure 9. Landmark analysis according to BsAbs into HaH for infections of grade ≥ 3
 A. Kaplan–Meier curves with the Infections of grade ≥ 3 with the threshold of 180 days (landmark analysis)
 B. Forest plot of analyses of predictive factors for infections of grade ≥ 3

Cytokine release syndrome (CRS) mainly occurred at the beginning of the treatment, predominantly in the progressive phase. Nearly half of the patients in both cohorts experienced CRS (n1=89, 50.6%; n2=11, 44%) (Table 4). The majority of CRS cases after BsAbs administration did not require specific treatment, only simple monitoring or symptomatic treatments (n1=40, 44.9%; n2=5, 45.5%). Patients presenting with CRS ≥ 2 or more severe symptoms were mainly treated with tocilizumab, an anti-interleukin 6 antibody (n1=33, 37.1%; n2=4; 36.4%).

Table 3. Adverse event

Adverse event		No HaH N1= 176	HaH : N2= 25
CRS* <2	n (%)	65 (36.9)	7 (28)
CRS* ≥ 2	n (%)	24 (13.6)	4 (16)
Total	n (%)	89 (50.6)	11 (44)
Treatment:			
Tocilizumab	n (%)	33 (37.1)	4 (36.4)
Dexamethasone	n (%)	16 (18)	2 (18.2)
No treatment	n (%)	40 (44.9)	5 (45.5)

*CRS : Cytokine Release Syndrome

Grade ≥ 3 hematologic toxicities for both populations were studied (Figure 10A). From 180 days onward, there was no significant difference within the two populations in hematologic toxicities among patients treated in HaH ($p= 0.341$) (Figure 10A). Factors favoring the occurrence of hematologic toxicities (Figure 10B) included neutropenia (HR=2.84, 95% CI=1.59-5.09), hypergammaglobulinemia (HR=1.76, 95% CI=1.13-2.74), and hypoalbuminemia (HR=1.59, 95% CI=1.01-2.2). Age over 75 years had a positive impact on reducing the occurrence of hematologic toxicity (HR=0.35, 95% CI=0.21-0.57).

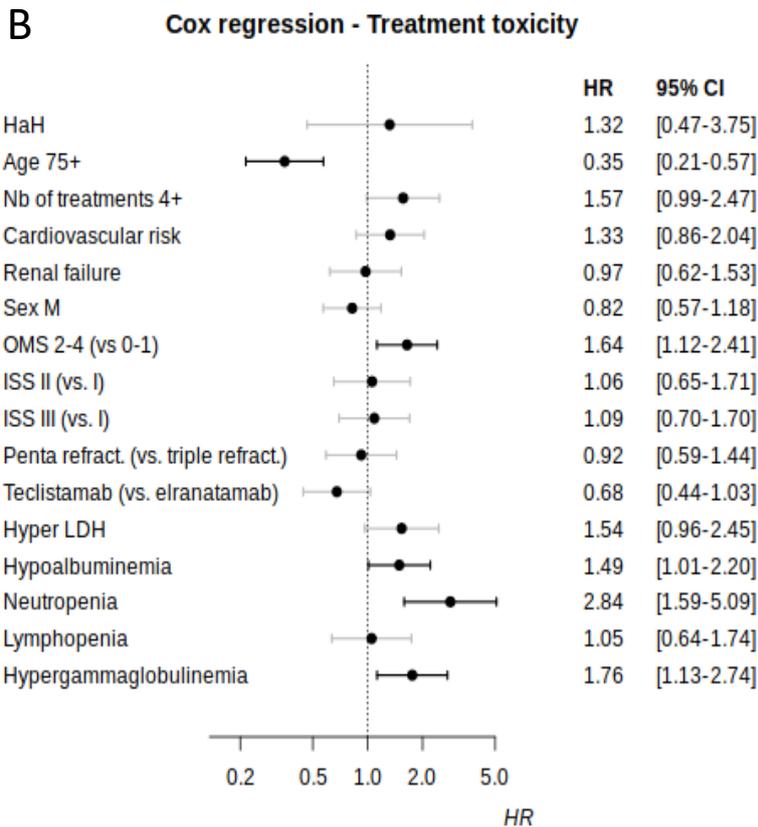
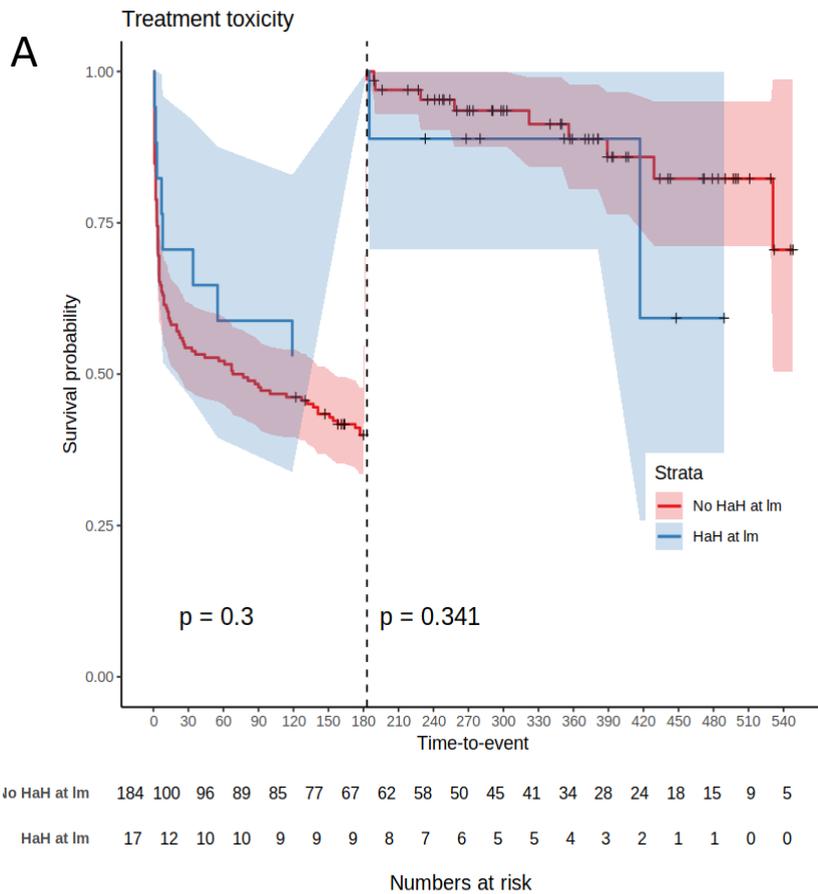


Figure 10. Landmark analysis according to BsAbs into HaH for hematologic toxicity of grade ≥ 3

A: Kaplan–Meier curves with the hematologic toxicity of grade ≥ 3 with the threshold of 180 days (landmark analysis)

B: Forest plot of analyses of predictive factors for hematologic toxicity of grade ≥ 3

III. Discussion

L'étude BISPEMMHAD est, à notre connaissance, la première à analyser les résultats et la tolérance de traitement en hospitalisation à domicile par AcBs chez des patients atteints de MM.

Les résultats comparés à ceux de patients traités en hospitalisation en établissement étaient similaires dans les deux groupes sur la SSP, la SG, et la DDT. Nous n'avons pas observé de différences significatives dans les taux d'infections et de toxicités hématologiques de grade ≥ 3 . L'analyse des données de survie et de toxicité est cohérente avec la littérature bien qu'il existe quelques différences. L'étude MajesTEC-1, non comparative, a montré avec un suivi médian de 14.1 mois, un taux de réponse globale de 63% et un taux de réponse complète de 39.4% (24,28). La survie médiane sans progression était de 11.3 mois. Dans l'étude MagnetisMM-3, le taux de réponse globale après un suivi médian de 14.7 mois était de 61%, et un taux de réponse complète de 35% (22). Après 15 mois de suivi, plus de la moitié des patients (50.9 %) n'avaient pas progressé sur leur maladie, et 56.7 % étaient en vie. Pour l'ensemble des deux cohortes, la médiane de survie n'était pas atteinte. Dans notre étude BISPEMMHAD, pour les patients non traités en HAD, on a retrouvé un taux de réponse globale à 59.7%, et 31.2% ont obtenu une réponse complète. Pour les patients de la cohorte HAD, le taux de réponse globale était de 100%, et 56% des patients avaient obtenu une réponse complète. Le taux de 100% observé s'explique principalement par la taille réduite de l'échantillon. Après l'administration de l'AcBs des syndromes de relargage cytokinique (SRC) ont été retrouvés. Ces réactions inflammatoires sont courantes chez les patients traités avec de nouvelles thérapies mobilisant les cellules T (29). Nos résultats montrent qu'environ la moitié des patients développent un SRC, ce qui est légèrement inférieur aux taux rapportés dans la littérature, qui se situent autour de 72% (24). En cas de SRC symptomatique, les patients ont bénéficié d'un traitement de soutien avec tocilizumab ou des corticostéroïdes comme dans les études MajesTEC-1 et MagnetisMM-3 (22,24). Afin d'éviter leur récurrence le tocilizumab a été administré précocement dès le premier événement (30). Dans l'étude MajesTEC-1 une majorité significative de patients a présenté un SRC pendant la phase d'escalade de la dose du traitement ou au cours du premier cycle (30). L'infection de haut grade et la mortalité qui en découle sont apparues comme un signal de toxicité important avec les AcBs ciblant BCMA (31,32). L'étude MajesTEC-1 rapportait 44.8% d'infections de grade ≥ 3 . Dans notre étude, aucune infection de grade ≥ 3 n'est apparue dans la cohorte HAD, tandis qu'environ 20% des patients non traités en HAD ont présenté des infections de grade ≥ 3 . Toutefois, ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Ces résultats observés dans notre étude semblent inférieurs à ceux des études cliniques (33), ce qui peut s'expliquer

par les mesures prophylactiques de supplémentation en immunoglobulines et d'antiobio-prophylaxie. La prophylaxie de l'infection n'était pas systématique dans les essais cliniques. Les études MajesTEC-1 et MagnetisMM-3 ont montré que les toxicités hématologiques étaient fréquentes, les effets indésirables les plus courants étant la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie (22,24). Notre étude rapporte une absence de différence de toxicité hématologique de grade ≥ 3 entre les deux cohortes.

Nous avons observé que l'âge supérieur à 75 ans n'était pas un frein à cette option, au contraire, puisqu'on retrouve un effet bénéfique sur la progression et la survenue de toxicités hématologiques. Les patients plus âgés représentent toutefois une population hétérogène, avec une incidence accrue de fragilité. Le concept de fragilité englobe un sous-groupe de patients plus faibles et vulnérables, et ne se limite pas uniquement à l'âge. L'évaluation du concept à part entière de la fragilité n'a été pleinement reconnue que récemment (34,35). L'évaluation gériatrique globale (EGG) est multidisciplinaire et interdisciplinaire. Les patients sont évalués avec des outils validés, reproductibles qui peuvent contribuer à la définition plus précise du profil de fragilité (36). A ce jour, le choix du traitement par MM est principalement basé sur l'âge et le statut OMS (37). En hématologie, l'EGG n'est pas pratiquée de façon systématiquement parce qu'elle est complexe et nécessite un temps dédié spécialisé.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à chercher à analyser la tolérance et la faisabilité de ces traitements à domicile. Le caractère multicentrique a permis de renforcer la représentativité et la puissance des résultats. Des participants âgés de plus de 75 ans ont été inclus, ce qui constitue un aspect intéressant en termes de faisabilité. En effet, l'âge est un facteur limitant de tolérance déjà bien identifié (38). Cela nous a permis d'évaluer objectivement l'efficacité et la sécurité des traitements dans nos populations. À ce jour, il semble que l'HAD de l'AP-HP soit la seule à proposer l'administration de traitements récemment approuvés sur le marché, tels que le teclistamab, ou ceux disponibles uniquement dans le cadre d'un accès dérogatoire, comme l'elranatamab. Aucune nouvelle étude comparative concernant l'efficacité des deux modes de prise en charge n'a été retrouvée dans la littérature publiée après 2005 (39).

Cependant, on retrouve certaines limites : la nature rétrospective de l'étude et la petite taille de la cohorte de patients en HAD limite la puissance de l'étude. De plus, nous n'avons pas encore atteint la médiane en ce qui concerne la SSP, la SG, et la DDT. Une étude prolongée est nécessaire pour renforcer la validité de nos résultats. Nous avons en effet constaté que les données de SSP étaient censurées. Cela signifie que pour certains patients, nous n'avons pas pu observer la progression de la maladie jusqu'à la fin de l'étude. La censure des données peut introduire un biais potentiel dans notre analyse de SSP (40). Cependant, nous avons utilisé des méthodes statistiques appropriées pour tenir compte de cette censure et pour

estimer de manière plus robuste la SSP dans les deux groupes de patients, en utilisant des techniques telles que les modèles de survie de Cox ajustés. Nous n'avons pas pu intégrer la totalité des patients traités en HAD dans l'analyse de SSP, SG, DDT, d'infections et de toxicités hématologiques. On peut ainsi considérer l'entrée en HAD comme une variable dépendante du temps. Les analyses de la cohorte non HAD ont été réalisées sur 184 patients. Cependant, en réalité, seulement 176 n'ont jamais eu recours à l'HAD. Ainsi, le modèle de Cox temps-dépendant utilisé permet de s'affranchir de ce biais (41). Les analyses méthodologiques statistiques avec l'utilisation éventuelle d'un score de propension (42), étant donné l'impossibilité de randomiser, peut limiter les biais liés au choix du médecin de ne choisir en HAD que les patients qu'il considérera comme les plus favorables pour supporter le traitement à domicile. Malgré ces réserves, ce résultat suggère que les deux modalités de prise en charge peuvent offrir des résultats similaires en termes de contrôle de la progression de la maladie chez les patients atteints de MM R/R.

L'étude a analysé l'ensemble AcBs anti BCMA sans les diviser en sous-groupes de traitement. Cependant la réponse et la tolérance du teclistamab ou elranatamab peuvent être différentes. Une étude comparative indirecte ajustée par appariement a évalué le teclistamab et l'elranatamab. Les résultats ont montré que l'elranatamab avait un taux de réponse globale, une SSP, et une SG significativement supérieurs à ceux du teclistamab (43). L'évaluation des effets thérapeutiques de médicaments innovants tels que le teclistamab et l'elranatamab nécessite des données solides, étant donné que les essais cliniques recrutent souvent des patients présélectionnés présentant des conditions spécifiques (44).

Bien que les patients préfèrent généralement bénéficier des soins à domicile (45) et que la faisabilité de ces soins existe (46), les hôpitaux restent les principaux sites d'administration des chimiothérapies anticancéreuses par voie parentérale avec des différences liées aux exigences des prescripteurs hospitaliers, aux territoires et à l'organisation logistique (47). Le pronostic de certains cancers reste défavorable et la prévalence du cancer n'est pas en diminution et reste une préoccupation de santé publique (48). L'objectif de l'HAD alliant satisfaction du patient, sécurité et probablement un bénéfice médico-économique mérite d'être au-devant de nos préoccupations à la fois scientifiques, médicales et humaines (49). L'HAD apparaît logiquement comme une de ces alternatives pour l'administration des médicaments anticancéreux injectables. Dans la littérature, les soins en HAD ont été associés à une plus grande satisfaction des patients et de leurs proches par comparaison aux soins en hospitalisation conventionnelle. De plus, L'HAD a une tendance à la réduction des coûts (45,49). Vérifier le caractère sécuritaire de l'HAD est donc un objectif nécessaire pour engager de façon plus généralisée cette réorientation vers l'HAD. C'est le sens de notre étude qui pourra servir de point de départ à d'autres études plus ambitieuses, sur le territoire national,

comme un programme de recherche clinique (PHRC) ou un programme de recherche médico-économique (PMRE). Spécifiquement dans le cadre de la prise en charge du MM, les coûts de traitement sont réduits de manière substantielle par rapport à une hospitalisation conventionnelle (50). Cette économie est liée à plusieurs facteurs : les coûts liés à l'hébergement hospitalier, tels que les frais de lit et d'infrastructure, qui sont considérablement réduits. L'utilisation des services médicaux à domicile signifie moins de ressources médicales nécessaires sur place, ce qui réduit les coûts de personnel et de matériel. La réduction généralisée du nombre de lits est également une préoccupation médicale et cette alternative de l'HAD ne peut que trouver une écoute attentive des usagers, des médecins, et des tutelles. Dans la littérature, plusieurs études ont démontré que l'HAD pour l'administration d'inhibiteurs de protéasome dans le traitement du myélome multiple était plus économique (50–52). Ces résultats plaident en faveur d'une plus grande diffusion du modèle de soins à domicile. Cette expérience positive permet d'être moteur dans l'administration de nouvelles thérapies en HAD.

Conclusion

Nos résultats sont prometteurs et ont ainsi montré la faisabilité de la prise en HAD. Les résultats de notre étude, la littérature et l'évolution sociétale plaident en faveur d'une plus grande diffusion du modèle de soins de l'HAD. Cette expérience positive permet d'être moteur dans l'administration de nouvelles thérapies en HAD et de poursuivre l'évaluation de ces alternatives à l'hospitalisation conventionnelle y compris pour des patients dont la vulnérabilité pourrait apparaître à priori comme un frein, au regard des hauts standards de qualité et de sécurité qu'offre l'HAD.

Références bibliographiques

1. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Myélome multiple et plasmocytome [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-myelome-multiple-et-plasmocytome>
2. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, Kolhe R, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 20 janv 2021;9(1):3.
3. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. janv 2018;16(1):11-20.
4. Guedes A, Becker RG, Teixeira LEM. Multiple Myeloma (Part 1) – Update on Epidemiology, Diagnostic Criteria, Systemic Treatment and Prognosis. *Rev Bras Ortop*. 29 juin 2023;58(3):361-7.
5. Granger K, Gaffney KJ, Davis JA. Newly approved and forthcoming T-cell-redirecting bispecific antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 1 avr 2023;29(3):722-6.
6. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Étude À Partir Regist Cancers Réseau Francim*. 2019;1.
7. Ricciuti G, Falcone A, Cascavilla N, Martinelli G, Cerchione C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Panminerva Med*. déc 2020;62(4):220-4.
8. Escure G, Manier S. Myélome multiple et anticorps bispécifiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 oct 2021;108(10, Supplement):S205-12.
9. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. oct 2016;175(2):252-64.
10. Fouquet G, Franchi P, Mittaine-Marzac B, Laporte N, Ihaddadene H, Decroocq J, et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: how hospital at home changes our medical practice. *Support Care Cancer*. févr 2022;30(2):973-5.
11. Paul B, Rodriguez C, Usmani SZ. BCMA-Targeted Biologic Therapies: The Next Standard of Care in Multiple Myeloma Therapy. *Drugs*. avr 2022;82(6):613-31.
12. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2 mai 2019;380(18):1726-37.
13. Strassl I, Schreder M, Steiner N, Rudzki J, Agis H, Künz T, et al. The Agony of Choice—Where to Place the Wave of BCMA-Targeted Therapies in the Multiple Myeloma Treatment Puzzle in 2022 and Beyond. *Cancers*. 19 sept 2021;13(18):4701.
14. Pan D, Richter J. Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody. *Cancer Manag Res*.
15. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 avr 2013;19(8):2048-60.
16. Lee L, Bounds D, Paterson J, Herledan G, Sully K, Seestaller-Wehr LM, et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2016;174(6):911-22.
17. Pillarisetti K, Powers G, Luistro L, Babich A, Baldwin E, Li Y, et al. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. 2020;4(18).
18. Dimopoulos MA, Hungria VTM, Radinoff A, Delimpasi S, Mikala G, Masszi T, et al.

- Efficacy and safety of single-agent belantamab mafodotin versus pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-3): a phase 3, open-label, randomised study. *Lancet Haematol.* 1 oct 2023;10(10):e801-12.
19. Zhang X, Zhang H, Lan H, Wu J, Xiao Y. CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1101495.
 20. Firestone R, Lesokhin AM, Usmani SZ. An Embarrassment of Riches: Three FDA-Approved Bispecific Antibodies for Relapsed Refractory Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 1 nov 2023;4(6):433-6.
 21. ESMO. FDA Approves Teclistamab-cqyv for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/oncology-news/fda-approves-teclistamab-cqyv-for-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>
 22. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* sept 2023;29(9):2259-67.
 23. Guo Y, Quijano Cardé NA, Kang L, Verona R, Banerjee A, Kobos R, et al. Teclistamab: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* janv 2024;17(1):e13717.
 24. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 11 août 2022;387(6):495-505.
 25. Le rapport d'activité de la FNEHAD 2021-2022 est disponible ! - FNEHAD [Internet]. [cité 31 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.fnehad.fr/2023/01/19/le-rapport-dactivite-de-la-fnehad-2021-2022-est-disponible/>
 26. Sentilhes-Monkam A. Rétrospective de l'hospitalisation à domicile. L'histoire d'un paradoxe. *Rev Fr Aff Soc.* 2005;(3):157-82.
 27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
 28. Moreau P, van de Donk NWCJ, Delforge M, Einsele H, De Stefano V, Perrot A, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Adv Ther.* 2023;40(5):2412-25.
 29. Hamadeh IS, Shekarkhand T, Rueda CJ, Firestone RS, Wang AX, Korde N, et al. Patterns of CRS with Teclistamab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma patients with Prior T-Cell Redirection Therapy. *Blood Adv.* 10 avr 2024;bloodadvances.2024012724.
 30. Martin TG, Mateos MV, Nooka A, Banerjee A, Kobos R, Pei L, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cancer.* 2023;129(13):2035-46.
 31. Reynolds G, Cliff ERS, Mohyuddin GR, Popat R, Midha S, Liet Hing MN, et al. Infections following bispecific antibodies in myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 10 oct 2023;7(19):5898-903.
 32. Hammons L, Szabo A, Janardan A, Bhatlapenumarathi V, Annyapu E, Dhakal B, et al. The changing spectrum of infection with BCMA and GPRC5D targeting bispecific antibody (bsAb) therapy in patients with relapsed refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 1 mars 2024;109(3):906-14.
 33. Mohan M, Monge J, Shah N, Luan D, Forsberg M, Bhatlapenumarathi V, et al. Teclistamab in relapsed refractory multiple myeloma: multi-institutional real-world study. *Blood Cancer J.* 5 mars 2024;14(1):35.
 34. Facon T, Leleu X, Manier S. How I treat multiple myeloma in geriatric patients.

Blood. 18 janv 2024;143(3):224-32.

35. Palumbo A, Brinthen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 26 mars 2015;125(13):2068-74.
36. Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 juill 2011;(7):CD006211.
37. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients With Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 20 févr 2014;32(6):587-600.
38. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet Lond Engl*. 7 févr 2015;385(9967):549-62.
39. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 mars 2024]. Analyse comparée de la chimiothérapie anticancéreuse administrée à l'hôpital ou prise en charge à domicile : aspects économiques et organisationnels. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499617/fr/analyse-comparee-de-la-chimiotherapie-anticancereuse-administree-a-l-hopital-ou-prise-en-charge-a-domicile-aspects-economiques-et-organisationnels
40. Rosen K, Prasad V, Chen EY. Censored patients in Kaplan–Meier plots of cancer drugs: An empirical analysis of data sharing. *Eur J Cancer*. 1 déc 2020;141:152-61.
41. Morgan CJ. Landmark analysis: A primer. *J Nucl Cardiol*. 1 avr 2019;26(2):391-3.
42. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw*. 14 juin 2011;42:1-28.
43. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G, et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 15 avr 2024;65(5):660-8.
44. Lopez-Muñoz N, Hernández-Ibarburu G, Alonso R, Sanchez-Pina JM, Ayala R, Calbacho M, et al. Large-scale real-life analysis of survival and usage of therapies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 19 juill 2023;16(1):76.
45. Leff B, Burton L, Mader S, Naughton B, Burl J, Clark R, et al. Satisfaction with Hospital at Home Care. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(9):1355-63.
46. Corbett M, Heirs M, Rose M, Smith A, Stirk L, Richardson G, et al. The delivery of chemotherapy at home: an evidence synthesis [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 [cité 18 mai 2024]. (Health Services and Delivery Research). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285513/>
47. Couillerot-Peyrondet AL, Leclerc S, Hirtzlin I, Rumeau-Pichon C. Analyse de l'activité de chimiothérapie anticancéreuse en hospitalisation à domicile à partir du PMSI-HAD. *Santé Publique*. 2016;28(3):341-52.
48. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(7-8):617-34.
49. Polinski JM, Kowal MK, Gagnon M, Brennan TA, Shrank WH. Home infusion: Safe, clinically effective, patient preferred, and cost saving. *Healthc Amst Neth*. mars 2017;5(1-2):68-80.
50. S, S. Cost Saving with Home-Based Chemotherapy Approach in Multiple Myeloma The ADHOMY Trial. *J Pharm Pharmacol Res [Internet]*. 2024 [cité 23 avr 2024];08(02). Disponible sur: <https://www.fortunejournals.com/articles/cost-saving-with-homebased-chemotherapy-approach-in-multiple-myeloma-the-adhomy-trial.html>

51. Touati M, Lamarsalle L, Moreau S, Vergnenègre F, Lefort S, Brillat C, et al. Cost savings of home bortezomib injection in patients with multiple myeloma treated by a combination care in Outpatient Hospital and Hospital care at Home. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. déc 2016;24(12):5007-14.
52. Lassalle A, Thomaré P, Fronteau C, Mahé B, Jubé C, Blin N, et al. Home administration of bortezomib in multiple myeloma is cost-effective and is preferred by patients compared with hospital administration: results of a prospective single-center study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2016;27(2):314-8.

Annexes

Annexe 1: Schéma thérapeutique teclistamab

Schéma	Jour	Dose	Prise en charge
Escalade de dose	Cycle 1 J1	0,06 mg/kg sous-cutanée	HDJ
	Cycle 1 J3	0,3 mg/kg sous-cutanée	
	Cycle 1 J5	1,5 mg/kg sous-cutanée	
Entretien hebdomadaire	Cycle 1 J15 – J22	1,5 mg/kg sous-cutanée	
	Cycle 2 J1	1,5 mg/kg sous-cutanée	
Entretien hebdomadaire	Cycle 2 J8 – J15 – J22	1,5 mg/kg sous-cutanée	Poursuite HDJ ou HAD avec schéma d'alternance HDJ adapté selon souhait du service
	Cycle 3 J1 – J8 – J15 – J22	1,5 mg/kg sous-cutanée	
	Cycle n J1 – J8 – J15 – J22	1,5 mg/kg sous-cutanée	

Annexe 2: Schéma thérapeutique elranatamab

Schéma	Jour	Dose	Prise en charge
Escalade de dose	Cycle 1 : J1	12 mg en SC	HDJ
	Cycle 1 : J4	32 mg en SC	
	Cycle 1 : J8	76 mg en SC	
	Cycle 1 : J15		
	Cycle 1 : J22		
Schéma posologique Hebdomadaire	Cycle 2 à 6 : J1 – J8 – J15 – J22	76 mg en SC	Poursuite en HDJ ou HAD Avec schéma d'alternance HDJ adapté selon souhait du service
Schéma posologique toutes les 2 semaines	Cycle 7 et suivants : J1 – J15		

Annexe 3: Molécules reconstituées en atmosphère stérile éligible à une administration à domicile

		CLASSEMENT DES MOLECULES RECONSTITUEES EN ATMOSPHERE STERILE ELIGIBLES A UNE ADMINISTRATION A DOMICILE MARS 2023							
Spécialités Commerciales	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Voie d'admin	CMR	Stabilité de la préparation en HAD	T°C	Abri lumière	Commentaires	T2A	Statut
Abraxane®	Nab-paclitaxel	IV	X	8H	Ambiant	/	J8 et J15 possible en HAD - Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Adcetris®	Brentuximab Vedotin	IV	X	24h	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Aldurazyme®	Laronidase	IV		24H	+2°C - +8°C	/	non cytotoxique, reconstitution en atm. stérile Filtre à rajouter avec la prep.	OUI	AMM
Alimta®	Pemetrexed	IV	X	14j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Vitaminothérapie systématique - Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Aracytine®	Cytarabine (AraC)	SC - IV - IM	X	28j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Aracytine®	Cytarabine (AraC) + Xylocaïne 10%	SC	X	28j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Arsenic ACC®	Arsenic Trioxyde	IV	X	7j	Ambiant	/	retour en HDJ 1 fois par sem pour suivi médical	non	AMM
Avastin®	Bevacizumab	IV		28j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins deux administrations en HDJ (perf en 30 min)	OUI	AMM
Bavencio®	Avelumab	IV		24h	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Beleodaq®	Bélinostat	IV	X	24h	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Bléomycine®	Bléomycine	IV	X	48h	+2°C - +8°C	/	Possible dès la 1 ^{ère} admin	non	AMM
Campath®	Alemtuzumab	SC, IV		24h	+2°C - +8°C	/	Après les 3 premières administrations en HDJ	non	ATU
Campto®	Irinotecan	IV	X	14j	+2°C - +8°C	Abri lumière	atropine en SC systématique - Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Carboplatine®	Carboplatine	IV	X	9j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Cymevan®	Ganciclovir	IV	X	14j	Ambiant	/	Antiinfectieux - Possible dès la 1 ^{ère} admin	non	AMM
Darzalex®	Daratumumab	IV		14j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après 3 administrations en HDJ Filtre à rajouter avec la prep.	OUI	AMM
Darzalex®	Daratumumab	SC		24h	+2°C - +8°C (puis 12h en ambiant)	Abri lumière	Après 2 administrations en HDJ sauf si switch de la voie IV à la voie SC : 1 admin SC en HDJ !!! admin du lundi au vendredi (jours ouvrés) !!!	OUI	AMM
Deticene®	Dacarbazine	IV	X	7j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ OPABAG à rajouter avec la prep.	non	AMM
Doxorubicine®	Doxorubicine (=Adriamycine)	IV	X	14j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Eldisine®	Vindesine	IV	X	7j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Elranatamab	Elranatamab	SC		24h	+2°C - +8°C	/	après au moins 5 administrations en HDJ	OUI	AAP
Endoxan®	Cyclophosphamide	IV	X	7j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Sauf haute dose > 1g/m ² Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Erbix®	Cetuximab	IV		48h	Ambiant	Abri lumière	Après au moins 4 administrations en HDJ (en une heure)	non	AMM
Etopophos®	Etoposide phosphate (VP16)	IV	X	31j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Farmorubicine®	Epirubicine	IV	X	14j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM

Validé par : Dr Zerbit Jérémie, Pharmacien

Unité de liaison CHIMIO HAD : 01 73 73 58 15 pharmacien

Page 1/3

Spécialités Commerciales	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Voie d'admin	CMR	Stabilité de la préparation en HAD	T°C	Abri lumière	Commentaires	T2A	Statut
Fludara*	Fludarabine	IV	X	48h	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Fluorouracile*	Fluorouracile (5FU)	IV	X	14j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Foscavir*	Foscarnet	IV	(X)	7j	Ambiant	/	Antiinfectieux/ Reconstitution par PUI en cas d'administration par VVP	non	AMM
Gemzar*	Gemcitabine	IV	X	28j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Gazyvaro*	Obinutuzumab	IV		48h	+2°C - +8°C	/	Admin possible durant la phase d'entretien – demander accord préalable de l'US	OUI	AMM
Halaven*	Eribuline	IV	X	14j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Herceptin*	Trastuzumab	IV		28j	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Herceptin*	Trastuzumab	SC		21j	+2°C - +8°C	/	microperfuseur à rajouter dans la prep.	OUI	AMM
Holoxan*	Ifosfamide	IV	X	4j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Hycamtin*	Topotecan	IV	X	14j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Imfinzi*	Durvalumab	IV		24h	+2°C - +8°C	Abri lumière	Filtre à rajouter avec la prep. - Après au moins une administration en HDJ, tous les 15j // Après 4 admin en HDJ si tous les 28j	OUI	AMM
Kadcyla*	Trastuzumab Emtansine	IV	X	24h	+2°C - +8°C	Abri lumière	Filtre à rajouter avec la prep. Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Keytruda*	Pembrolizumab	IV		96h	+2°C - +8°C	Abri lumière	Filtre à rajouter avec la prep. Après au moins une administration en HDJ	OUI en pneumo	AMM
Kyprolis*	Carfilzomib	IV	X	5j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Leustatine*	Cladribine	IV	X	14j	Ambiant	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Levact*	Bendamustine	IV	X	48h	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Litak*	Cladribine	SC	X	5j	+2°C - +8°C	/	Après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Mabthera*	Rituximab	IV		36h	Ambiant	/	Administration possible durant la phase d'entretien	OUI	AMM
Mabthera*	Rituximab	SC		28j	+2°C - +8°C	/	microperfuseur à rajouter dans la prep.	OUI	AMM
Methotrexate*	Methotrexate	SC – IV – IM	X	14j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Minjuvi*	Tafasitamab	IV		60h	+2°C - +8°C		Après au moins une administration en HDJ	OUI	AAP
Navelbine*	Vinorelbine	IV	X	4j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Novantrone*	Mitoxantrone	IV	X	7j	Ambiant	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Opdivo*	Nivolumab	IV		7j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Filtre à rajouter avec la prep. - Après au moins une administration en HDJ, tous les 15j	OUI en pneumo	AMM
Oncovin*	Vincristine	IV	X	14j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM

Spécialités Commerciales	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Voie d'admin	CMR	Stabilité de la préparation en HAD	T°C	Abri lumière	Commentaires	T2A	Statut
Perjeta*	<i>Pertuzumab</i>	IV		30j	+2°C - +8°C ou Ambiant	/	Après au moins 2 administrations en HDJ	OUI	AMM
Phesgo*	<i>Pertuzumab/Trastuzumab</i>	SC		28j	+2°C - +8°C	Abri lumière	microperfuseur à rajouter dans la prep	OUI	AMM
Proleukin*	<i>Aldesleukine</i>	SC	X	7j	+2°C - +8°C	Abri lumière	Après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Sarclisa*	<i>Isatuximab</i>	IV		48h	+2°C - +8°C	/	Après au moins 4 perfusions en HDJ	OUI	AMM
Taxol*	<i>Paclitaxel</i>	IV	X	6j	Ambiant	Abri lumière	En administration hebdomadaire uniquement, après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Taxotere*	<i>Docetaxel</i>	IV	X	14j	Ambiant	Abri lumière	après au moins 2 administrations en HDJ	non	AMM
Tecentriq*	<i>Atezolizumab</i>	IV		30j	+2°C - +8°C	/	après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Tecvayli*	<i>Teclistamab</i>	SC		20h	+2°C - +8°C	/	après au moins 5 administrations en HDJ	OUI	AAP
Torisel*	<i>Temsirolimus</i>	IV	X	96h (C≤100 mg/l)	+2°C - +8°C	/	après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Temodal*	<i>Temozolomide</i>	IV	X	24h	+2°C - +8°C	/	après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Velbe*	<i>Vinblastine</i>	IV	X	7j	Ambiant	/	après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Velcade*	<i>Bortezomib</i>	IV directe	X	72h	Ambiant	/	après au moins une administration en HDJ	OUI	AMM
Velcade*	<i>Bortezomib</i>	SC	X	14j	Ambiant	/	après au moins une administration en HDJ	non	AMM
Vidaza*	<i>Azacitidine</i>	SC	X	27j à -20°C puis 72h entre +2°C_+8°C	+2°C - +8°C	/	Attention : la stabilité des préparations est différente en cas d'essai clinique (tèl ULC HAD)	non	AMM
Vimizim*	<i>Elosulfase</i>	IV		48h	+2°C - +8°C	/	non cytotoxique, reconstitution en atm. stérile Filtre à rajouter avec la prep. - après plusieurs administrations en HDJ	OUI	AMM

SC: sous cutané - IV intraveineux - IM: intramusculaire - ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation - VVP: Voie Veineuse Périphérique - ULC : Unité de liaison CHIMIO HAD - CMR : Cytotoxique, Mutagène, Reprotoxique

Remarque : Cette liste est mise à jour régulièrement et évolue en fonction des demandes des prescripteurs. Contactez l'ULC en cas de proposition de molécules ne figurant pas sur cette liste. Les choix de l'éligibilité reposent sur le profil de tolérance de la molécule, du temps administration, de la stabilité de la préparation. Ces critères peuvent être modulés par le contexte médico-social du patient.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Anticorps bispécifiques anti-BCMA : comparaison des résultats cliniques en vie réelle de teclistamab et d'elranatamab dans le myélome multiple réfractaire/récidivant entre hospitalisation en établissement et hospitalisation à domicile

Introduction : Le Myélome Multiple réfractaire/récidivant (MM R/R) bénéficie de nouveaux traitements par anticorps bispécifiques (AcBs), comme le teclistamab et l'elranatamab, révolutionnant la prise en charge. Cette étude pilote multicentrique comparative sur 201 patients vise à évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements en HAD par rapport à l'hospitalisation en établissement.

Matériel et Méthode : Cette étude rétrospective, multicentrique et comparative a inclus les patients atteints de MM /RR traités dans les hôpitaux universitaires de Paris (AP-HP). Les patients, classés en cohortes non HAD ou HAD, ont reçu des AcBs tels que teclistamab ou elranatamab. Les critères principaux étaient de comparer la survie sans progression (PFS), la survie globale (SG), la durée de traitement (DDT) des deux cohortes. Les critères secondaires étaient l'incidence cumulative des toxicités hématologiques de grade ≥ 3 et infections de grade ≥ 3 ainsi que l'identification de facteurs prédictifs de réponse et de tolérance aux traitements.

Résultats : Sur les 201 patients, 25 ont été inclus en HAD. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes non HAD et HAD concernant SSP ($p=0,584$), DDT ($p=0,421$) et la SG ($p=0,224$). L'incidence cumulative d'infections de grade ≥ 3 et de toxicités hématologiques de grade ≥ 3 étaient similaires entre les deux groupes, avec des mesures prophylactiques adéquates en place.

Conclusion : Cette première étude montre que la prise en charge à domicile des patients atteints de MM R/R avec des AcBs est sécuritaire et efficace, avec des résultats comparables à ceux en hospitalisation en établissement, et mérite d'être poursuivie comme option de première intention pour des soins de qualité à moindre coût.

Mots-clés : Myélome Multiple, Anticorps Bispécifiques, Hospitalisation à domicile.

Anti-BCMA bispecific antibodies: comparing real-world outcomes of teclistamab and elranatamab in relapsed/refractory multiple myeloma with in-hospital and at-home hospitalization settings

Introduction: Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (R/R MM) is benefiting from new bispecific antibody treatments, such as teclistamab and elranatamab, revolutionizing management. This comparative multicenter pilot study of 201 patients aims to assess the efficacy and tolerability of these treatments' myeloma with in-hospital and at-home hospitalization settings.

Material and Method: This retrospective, multicenter, comparative study included all patients with R/R MM treated at the University Hospitals of Paris (AP-HP). Patients, classified in no HaH or HaH cohorts, received bispecific antibodies (BsAbs) such as teclistamab or elranatamab. The primary endpoint assessed was progression-free survival (PFS), overall survival (OS), time treatment failure (TTF). Secondary endpoints included the cumulative incidence of grade ≥ 3 hematological toxicities and grade ≥ 3 infections, as well as the identification of predictive factors for response and tolerance to treatments.

Results: Out of the 201 patients, 25 were included to HAH. no significant differences were observed between the no HaH and HaH groups in terms of PFS ($p=0.584$), TTF ($p=0.421$) and OS ($p=0.224$). The cumulative incidence of grade ≥ 3 hematological toxicities and grade ≥ 3 infections were similar between the two groups, with adequate prophylactic measures in place.

Conclusion:

This initial study demonstrated that at-home treatment for patients with R/R MM using BsAbs was safe and effective, with results comparable to those to those in hospital settings, and should be considered as a first-line option for quality care at reduced costs.

Keywords: Multiple Myeloma, bispecific antibodies, Hospitalization at Home

