



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

20 OCTOBRE 2021

isatuximab
SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au cours de la dernière décennie, de nombreux médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique du myélome multiple en 2ème ligne et plus de traitement tels que : le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), toujours en association. En première rechute, le choix entre ces traitements doit prendre en compte le statut réfractaire ou non au légalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de

traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide-dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, notamment ceux dont la maladie est réfractaire à au moins un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38 comme daratumumab (DARZALEX), il n'existait pas jusqu'à récemment d'options thérapeutiques validées et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) a récemment intégré la stratégie thérapeutique en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Kd associant SARCLISA (isatuximab) à KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (Kd) jusqu'à progression, démontrée par rapport à l'association Kd en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, l'association Isa-Kd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Kd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM), qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

La place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2^{ème} ligne, en particulier les protocoles incluant l'autre anticorps anti-CD38 DARZALEX (daratumumab) et un inhibiteur du protéasome, comme le protocole KdD (carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone) et le protocole DdD (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ou un immunomodulateur comme le protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone), n'est pas connue. Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.

Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude IKEMA de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure (critère de non-inclusion), la Commission ne recommande pas l'utilisation de SARCLISA (isatuximab) chez les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38. Par ailleurs, aucune donnée robuste ne permet d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation de SARCLISA (isatuximab) chez les patients prétraités par un anticorps anti-CD38 mais non réfractaires à un anticorps anti-CD38.

La Commission souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'une vigilance particulière vis-à-vis du risque de déficit immunitaire induit par l'administration de SARCLISA (isatuximab) au long cours, comme elle l'a fait pour DARZALEX (daratumumab). Un excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportunistes), parfois sévères a été observé dans le groupe de l'étude IKEMA recevant SARCLISA (isatuximab). La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections de SARCLISA (isatuximab) au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

