Décision n° 2024.0299/DC/SEM du 24 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité SARCLISA (isatuximab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 octobre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE pour la spécialité SARCLISA (isatuximab), reçue le 15 juillet 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 29 août et 26 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 6 septembre et 2 octobre 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 4 octobre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SARCLISA (isatuximab), dans l'indication « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétique ».

Le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le myélome multiple est encore considéré comme incurable malgré l'apparition de nouveaux traitements, que le nombre de cas incidents en France a été estimé à environ 5 400 patients en France en 2018 et que cette pathologie peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie et/ou des complications neurologiques progressives.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les protocoles à base de daratumumab sont accessibles, pris en charge et recommandés. Le protocole D-VMp associant DARZALEX (daratumumab), VELCADE (bortézomib), Melphalan et Prednisone, et le protocole D-Rd (DARZALEX (daratumumab) - REVLIMID (légalidomide) – dexaméthasone). Ces deux protocoles ont démontré un gain en survie sans progression et en survie globale avec l'ajout de daratumumab au travers d'études comparatives versus ces mêmes protocoles sans daratumumab (études ALCYONE et MAIA).
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament, que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie) que de tolérance, de commodité d'emploi ou de parcours de soin du fait de l'absence de données robustes permettant d'étayer l'efficacité et la tolérance de ce traitement par rapport aux protocoles à base de daratumumab (D-Rd ou D-VMp). Ces derniers ayant fait la preuve de leur efficacité notamment en termes de survie globale par rapport aux standards de traitement recommandés auparavant. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude, qui n'est plus le standard actuel. Ainsi, il n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « en association avec le bortézomib, le légalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétique ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 24 octobre 2024.

Pour le collège :
Le président de séance
Christian SAOUT
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

isatuximab

SARCLISA 20mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 octobre 2024

→ Myélome multiple

→ Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication suivante : « En association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le myélome multiple est encore considéré comme incurable malgré l'apparition de nouveaux traitements, que le nombre de cas incidents en France a été estimé à environ 5 400 patients en France en 2018 et que cette pathologie peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie et/ou des complications neurologiques progressives.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les protocoles à base de daratumumab sont accessibles, pris en charge et recommandés :

- **Protocole D-VMp** associant DARZALEX (daratumumab), VELCADE (bortézomib), Melphalan et Prednisone,
- **Protocole D-Rd** (DARZALEX (daratumumab) - REVLIMID (lénalidomide) – dexaméthasone).

Ces deux protocoles ont démontré un gain en survie sans progression et en survie globale avec l'ajout de daratumumab au travers d'études comparatives versus ces mêmes protocoles sans daratumumab (études ALCYONE et MAIA).

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament, que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité

ou de commodité d'emploi ou de parcours de soin du fait de l'absence de données robustes permettant d'étayer l'efficacité et la tolérance de ce traitement par rapport aux protocoles à base de daratumumab (D-Rd ou D-VMp). Ces derniers ayant fait la preuve de leur efficacité notamment en termes de survie globale par rapport aux standards de traitement recommandés à l'époque ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude et qui n'est plus le standard actuel ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert.

Sommaire

Contexte	4
1. Environnement médical	5
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
1.2 Prise en charge actuelle	5
1.3 Couverture du besoin médical	8
2. Synthèse des données	8
2.1 Données disponibles	8
2.2 Synthèse des données d'efficacité	8
2.2.1 Etude IMROZ (EFC12522)	8
2.2.2 Etude BENEFIT	13
2.2.3 Comparaisons indirectes	13
2.3 Profil de tolérance	14
2.4 Données d'utilisation	15
2.5 Modification du parcours de soins	15
2.6 Programme d'études	15
3. Discussion	15
4. Conclusions de la Commission de la Transparence :	16
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	16
4.2 Absence de traitement approprié	17
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
4.5 Recommandations	17
5. Annexes	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication sollicitée par le laboratoire : « En association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 04/10/2024) : « SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>isatuximab (code ATC : L01XC38)</p> <ul style="list-style-type: none"> – 100 mg d'isatuximab dans 5 ml de solution à diluer (100 mg/5ml) – 500 mg d'isatuximab dans 25 ml de solution à diluer (500 mg/25 ml)
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>SARCLISA (isatuximab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.</p> <p>Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • ATU nominative puis cohorte entre août 2019 et septembre 2020 dans une ligne ultérieure de traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps anti-CD38.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour les Etats-Unis : la FDA a approuvé SARCLISA (isatuximab) dans une indication superposable « <i>with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for adults with newly diagnosed multiple myeloma who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT)</i> ».</p>
Autres indications de l'AMM	SARCLISA (isatuximab) est également indiqué dans le myélome multiple, en association, à partir de la deuxième ligne de traitement (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 9 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (audition) – association AF3M

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines.

Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, des complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité et des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives. Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

1.2 Prise en charge actuelle

L'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge du myélome multiple est très large, et comporte notamment :

- Les corticoïdes
- Les alkylants, utilisés en particulier lors de l'autogreffe
- Les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, ixazomib, carfilzomib
- Les immunomodulateurs (IMiD) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide
- Les anticorps anti-CD38 : daratumumab, isatuxumab
- L'immunothérapie : notamment les CAR-T (idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel)
- Les médicaments à action ciblée : sélinexor, teclistamab, talquetamab, elranatamab.

La 1^{ère} ligne de traitement est bien codifiée et il est recommandé d'utiliser un anticorps anti-CD38 associé à un immunomodulateur +/- inhibiteur du protéasome :

¹ INCa – Le myélome multiple : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

- Chez les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone puis melphalan + autogreffe. Un traitement d'entretien par lénalidomide peut ensuite être proposé.
- **Chez les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone (DRd) ou daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone (DVMp) ou lénalidomide + dexaméthasone (Rd ; principalement chez les patients non éligibles à un anti-CD38).**

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Immunomodulateurs
REVLIMID (lénalidomide) Celgene et génériques : Accord, Arrow, EG, Mylan, Reddy Pharma, Stragen, Teva, Zentiva	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe en association à la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie.	25/01/2017 (inscription)	Important (utilisation en association à la dexaméthasone)	ASMR III par rapport au protocole MPT chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple non préalablement traités et non éligibles à la greffe.
Inhibiteurs du protéasome
VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques : Arrow, Baxter, Fresenius Kabi, Reddy Pharma, Stragen, Sun, Teva, Viatrix, Zentiva	En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.	02/03/2016 (réévaluation)	Important	ASMR III chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en association au melphalan et à la prednisone (schéma VMP).
Anticorps anti-CD38
DARZALEX (daratumumab) ² Janssen-Cilag	En association au lénalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone [protocole D-Rd] sont les thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des patients ayant un myélome multiple non préalablement traité et non éligibles à une autogreffe de cellules souches	09/03/2022 (réévaluation)	Important	ASMR III par rapport au protocole Rd dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
En association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone [protocole D-VMP] pour le traitement	22/04/2020 (réévaluation)	Important	ASMR III par rapport au protocole VMP dans le traitement des patients adultes

² DARZALEX (daratumumab) a obtenu une AMM le 31/08/2018 (protocole D-VMP) et le 19/11/2019 (protocole D-Rd).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.	atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Les protocoles suivants sont donc considérés comme des CCP de SARCLISA (isatuximab) en 1ère ligne de traitement du myélome multiple chez des patient non éligibles à une greffe de cellules souches :

- **Protocole D-VMp** associant DARZALEX (daratumumab), VELCADE (bortézomib), Melphalan et Prednisone, pour une durée fixe ;
- **Protocole D-Rd** (DARZALEX (daratumumab) - REVLIMID (légalidomide) – dexaméthasone).

Dans son avis du 22/04/2020, la Commission a précisé qu' « aucune donnée comparative n'est disponible ou prévue pour évaluer ces deux protocoles à base de daratumumab [D-VMp et D-Rd]. Le choix doit donc se faire en prenant en compte le niveau de preuve de démonstration, le profil et les préférences des patients, les caractéristiques de la maladie et ses éventuelles complications et la tolérance des protocoles ».

Bien que son utilisation reste très limitée dans cette indication, la bendamustine (LEVACT) dispose d'une AMM en association à la prednisone chez les patients présentant des neuropathies préexistantes, excluant l'utilisation de la thalidomide ou du bortézomib. **La bendamustine est considérée comme un CCP de SARCLISA (isatuximab)** en association au bortézomib, au légalidomide et à la dexaméthasone.

Le protocole VRd associant VELCADE (bortézomib), REVLIMID (légalidomide) et la dexaméthasone est indiqué dans la même situation clinique. Cependant, dans son avis du 01/04/2020³, la Commission a considéré que le SMR de REVLIMID (légalidomide) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. **Le protocole VRd n'est donc pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) en 1ère ligne de traitement du myélome multiple chez des patient non éligibles à une greffe de cellules souches.**

Bien que disposant d'une AMM en 1ère ligne chez des patients âgés de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose, le protocole MPT (melphalan – prednisone – thalidomide) a été supplanté par le protocole Rd (REVLIMIDE (légalidomide) – dexaméthasone), qui a démontré un bénéfice en termes de survie globale⁴.

Il est à noter que REVLIMID (légalidomide) possède une AMM en association avec Melphalan et Prednisone (protocole RMP). Cependant, il n'a jamais été évalué par la Commission.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité REVLIMID (légalidomide). 01/04/2020

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence concernant la spécialité REVLIMID (légalidomide). 27/01/2017.

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de SARCLISA (isatuximab) repose sur une étude clinique de phase III (IMROZ – RFC12522) réalisée chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligible à une chimiothérapie haute dose en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSP). L'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie sans progression de l'isatuximab en association au bortézomib (VELCADE), lénalidomide (REVLIMID) et dexaméthasone (protocole IsaVRd), par rapport au protocole VRd.

Le laboratoire a fourni les données issues de l'étude BENEFIT réalisée dans 60 centres en France. Les résultats seront synthétisés, mais le protocole utilisé en comparateur ne possède pas l'AMM ou n'est pas disponible dans l'indication d'intérêt (isatuximab + lénalidomide + dexaméthasone).

Le laboratoire a également fourni plusieurs comparaisons indirectes afin d'évaluer l'efficacité relative du **protocole IsaVRd** (association isatuximab, bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone) par rapport :

- Comparaisons indirectes ajustées par appariement sur données agrégées (*Matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) non ancrées
- Au protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) ;
- Au protocole DVMp (daratumumab, bortézomib, melphalan et prednisone) ;
- Au protocole DVCd (daratumumab, bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone) ;
- Au protocole VMp (bortézomib, melphalan et prednisone) ;
- Au protocole Rd (lénalidomide et dexaméthasone)
- Comparaison indirecte par pondération inverse sur données individuelles (IPTW) : versus le protocole VCd (bortézomib, cyclophosphamide et dexaméthasone).

Seules les deux premières MAIC versus DRd et DVMp, protocoles considérés comme appropriés à ce stade de la maladie, seront commentées dans la suite de l'avis.

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude IMROZ (EFC12522)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, ouverte dont l'objectif était de **démontrer la supériorité de l'isatuximab en association au bortézomib (VELCADE), lénalidomide (REVLIMID) et dexaméthasone (protocole IsaVRd) par rapport au protocole VRd**, chez des patients adultes

atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué⁵, non éligible à une chimiothérapie haute dose en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSP).

L'inéligibilité à une chimiothérapie à haute dose était définie par un âge de 65 ans et plus, ou chez les patients plus jeunes par la présence de comorbidités rendant impossible le traitement en vue d'une ACSP.

L'étude était composée de 3 périodes :

- Une période de sélection pouvant durer jusqu'à 4 semaines ;
- Une période de traitement comprenant une phase d'induction (24 semaines soit 4 cycles 42 jours environ), une phase de traitement continu (allant jusqu'à progression de la maladie, ou apparition d'un événement indésirable jugé inacceptable ou suite au retrait du consentement du patient), et une phase de switch (si applicable) ;
- Une période de suivi à long terme.

Le premier patient a été inclus le 07/12/2017, et le dernier patient a été randomisé le 15/03/2019. L'analyse finale du critère de jugement principal (survie sans progression) était prévue lorsque 222 événements seraient comptabilisés. Il est à noter de nombreux amendements au protocole, ainsi que plusieurs analyses intermédiaires prévues au protocole.

Traitements reçus

Un total de 446 patients a été randomisé (ratio d'allocation 3:2) pour recevoir :

- **Groupe IsaVRd (n = 265)** : isatuximab en association au bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone [2 patients n'ont finalement pas reçu le traitement]
- *Isatuximab par voie IV à la dose de 10 mg/kg aux jours 1, 8, 15, 22, 29 du cycle 1 et, à partir du cycle 2, aux jours 1, 15, 29 de chaque cycle. Les cycles 1 à 4 durent 42 jours, et les suivants 28 jours. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.*
- **Groupe VRd (n = 181)** : bortézomib en association au lénalidomide et dexaméthasone.

Les modalités de traitement par bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone sont présentées en annexe du présent avis.

A noter que 4 patients du groupe IsaVRd et un patient du groupe VRd ont eu une déviation majeure au protocole pour cause de non-diagnostic d'un myélome multiple selon les critères IMWG.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région géographique (non-Chine versus Chine), l'âge (< 70 ans versus ≥ 70 ans) et le stade R-ISS (*Revised International Staging System*) (I/II versus III versus non classé).

Un **switch** était autorisé pour les patients recevant le protocole VRd, selon les modalités suivantes :

- Concerne les patients qui progressaient au cours de la période de traitement continu, après évaluation par l'investigateur (en ouvert) ;
- Le nouveau traitement (ajout de l'isatuximab) n'était débuté qu'après confirmation de la progression de la maladie par un CRI ;
- Les patients ayant arrêté définitivement le lénalidomide et la dexaméthasone en raison d'un événement indésirable associé n'étaient pas éligibles au switch ;

⁵ Le diagnostic de myélome multiple était établi selon les critères IMWG (International Myeloma Working Group)

- Le traitement après switch est poursuivi jusqu’à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou retrait du consentement du patient.

En date du 26/09/2023, 275 patients avaient arrêté l’étude : 138 (52,1%) dans le groupe IsaVRd et 137 (75,7%) dans le groupe VRd ; la raison principale était la progression de la maladie (14,3% dans le groupe IsaVRd, 37,0% dans le groupe VRd), puis la survenue d’un événement indésirable (respectivement 22,6% et 27,6%).

Population de l’étude

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 - Etude IMROZ : caractéristiques des patients à l'inclusion

Groupe VRd (N = 181)	Groupe IsaVRd (N = 265)	Total (N = 446)
Age, ans
Médiane (Min ; Max)	72,0 (55 ; 80)	72,0 (60 ; 80)	72,0 (55 ; 80)
Sexe, n (%)
Femme	87 (48,1)	122 (46,0)	209 (46,9)
Homme	94 (51,9)	143 (54,0)	237 (53,1)
Région géographique d'origine, n (%)
Europe	106 (58,6)	169 (63,8)	275 (61,7)
Amérique du nord	5 (2,8)	3 (1,1)	8 (1,8)
Asie	15 (8,3)	31 (11,7)	46 (10,3)
Autres pays*	55 (30,4)	62 (23,4)	117 (26,2)
Temps écoulé entre le diagnostic initial de MM et la randomisation, mois
Moyenne (écart-type)	1,82 (3,27)	2,03 (3,74)	1,94 (3,56)

*Autres pays = Australie, Nouvelle-Zélande, Mexique, Russie et Turquie

Les patients avaient un âge médian de 72 ans, avec quasiment autant d’hommes que de femmes dans chaque groupe. Il est à noter qu’une proportion un peu plus importante de patients âgés de 75 ans et plus étaient inclus dans le groupe VRd (31,5%) que dans le groupe IsaVRd (26,0%). Quasiment deux tiers des patients ont été inclus en Europe. Le temps moyen écoulé entre le diagnostic initial et la randomisation était de l’ordre de 2 mois (avec un maximum observé de 48,9 mois), et les deux tiers des patients avaient un score R-ISS « stade II » à l’inclusion.

Tous les patients étaient naïfs de tout traitement systémique, et étaient inéligibles à une ACSP.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI). L’analyse finale était prévue après la survenue de 222 événements de SSP. Trois analyses intermédiaires étaient prévues après la survenue de 60% de la fraction d’information (133 événements), 75% (167 événements), et 85% (189 événements), les deux dernières ajoutées après les amendements 5 et 7, avec une gestion du risque alpha selon la méthode d’O’Brien-

Fleming. **L'analyse intermédiaire n°2 (AI2 – 26/09/2023) est devenue l'analyse finale de la SSP (prévu au protocole).**

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

1. Taux de réponse complète (TRC)⁶ évalué par un CRI ;
2. Taux de maladie résiduelle minimale indétectable (MRD-)⁷ pour les patients en réponse complète ;
3. Taux de très bonne réponse partielle ou mieux (TBRP) évalué par un CRI ;
4. Survie globale (SG).

L'analyse des critères secondaires était prévue au même moment de l'analyse finale de la SSP, à l'exception de la SG pour laquelle l'analyse finale interviendrait après l'observation de 202 décès. L'ordre des critères secondaires a été modifié lors de l'amendement 5 au protocole (17/11/2021) en plaçant le TRC avant la MRD-.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Au total, 25 patients du groupe VRd ont switché vers le groupe IsaVRd suite à la progression de leur maladie. Il est à noter, de façon plus générale, que 68,8% des patients du groupe VRd et 34,6% du groupe IsaVRd ont reçu un traitement ultérieur à base d'un anticorps anti-CD38.

Résultats sur le critère de jugement principal

En date du 26/09/2023, date de la deuxième analyse intermédiaire devenue finale pour ce critère, après un suivi médian 60 mois, 162 événements de SSP (fraction d'information de 73%) ont été observés par le CRI (84 dans le groupe IsaVRd et 78 dans le groupe VRd).

Isatuximab, au sein du protocole IsaVRd, a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd dans la population ITT, sur la survie sans progression, avec un HR = 0,596 (IC_{98,5%} [0,406 ; 0,876], p unilatéral 0,0005 (< seuil 0,007423)).

La médiane de SSP était non atteinte dans le groupe IsaVRd, versus 54,34 mois dans le groupe VRd.

⁶ Définie comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou une réponse complète stringente, selon les critères IMWG.

⁷ Définie à partir d'un prélèvement de la moelle osseuse, réalisé à la fin de la période d'induction, puis tous les 6 mois durant les 2 premières années, puis 1 fois par an jusqu'à progression ou date de l'analyse finale de la SSP. Une MRD indétectable est définie par rapport au seuil de 10⁻⁵ par NGS

Figure 1 - Etude IMROZ – Estimation de Kaplan Meier de la survie sans progression (population ITT, 2ème analyse intermédiaire du 26/09/2023)

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Isatuximab, au sein du protocole IsaVRd, a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd dans la population ITT, sur les 2 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés à savoir le TRC et la MRD-. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude IMROZ

Critère de jugement	Groupe VRd (N = 181)	Groupe IsaVRd (N = 265)
Critère n°1 : Taux de réponse complète (TRC)
N (%)	116 (64,1)	198 (74,7)
OR [IC _{99,9725%}] ; p	1,656 (1,097 ; 2,500) ; 0,0080 (< seuil unilatéral 0,025)
Critère n°2 : Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) indétectable (seuil de 10 ⁻⁵ par NGS) avec une réponse complète
N (%)	74 (40,9)	147 (55,5)
OR [IC _{99,9725%}] ; p	1,803 (1,229 ; 2,646) ; 0,0013 (< seuil unilatéral 0,025)
Taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux
N (%)	150 (82,9)	236 (89,1)
OR [IC _{99,9725%}] ; p	1,729 (0,994 ; 3,008) ; 0,0259 (> seuil unilatéral 0,025) / non significatif

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le protocole IsaVRd et le protocole VRd sur le critère du taux de TBRP, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, les résultats concernant la survie globale ne seront pas décrits.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude IMROZ dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*), QLQ- MY20 (*EORTC Quality of Life Questionnaire-Multiple myeloma*) et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*).

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.2.2 Etude BENEFIT

Le laboratoire a également fourni les données issues de l'étude académique de phase 3, BENEFIT⁸. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité de l'isatuximab associé au protocole VRd (IVRd) par rapport à l'isatuximab associé au protocole Rd (IRd), sur le taux de MRD indétectable à 18 mois. L'ensemble des patients étaient atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, non éligibles à une ACSR.

Les limites suivantes sont à noter :

- A l'heure actuelle, isatuximab n'a pas l'indication en association avec légalidomide et dexaméthasone, sans le bortézomib.
- Le schéma posologique de l'isatuximab n'était pas le même que celui prévu dans l'étude pivot IMROZ ; dans le cas présent, les patients étaient traités pendant une durée de 18 cycles de 28 jours (dont les 6 derniers cycles sans dexaméthasone).

Compte-tenu de la présence d'isatuximab dans les deux groupes de traitement comparés, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'apport d'isatuximab dans ce contexte.

2.2.3 Comparaisons indirectes

Les données utilisées pour les comparaisons indirectes sont issues des études suivantes :

- **Protocole IsaVRd : étude IMROZ (données individuelles)** décrite précédemment dans l'avis ;
- **Protocole DRd : étude MAIA (données agrégées)**, ayant comparé le protocole DRd à l'association Rd (légalidomide, dexaméthasone) ;
- **Protocole DVMp : étude ALCYONE (données agrégées)**, ayant comparé le protocole DVMp à l'association VMp (bortézomib, melphalan, prednisone).

Les résultats des comparaisons indirectes ont suggéré une différence uniquement en termes de survie sans progression et non en termes de survie globale, en faveur de l'association IsaVRd par rapport aux associations DRd et DVMp chez les patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe. Cependant, les nombreuses limites rendent difficiles leur interprétation :

- Des essais conduits en ouvert impactant possiblement la mesure du critère de progression et sa censure éventuelle dans l'analyse
- Une réduction des tailles d'échantillon effectives de l'ordre de deux tiers (vs DRd) ou 50% (vs DVMp), indiquant que les poids sont possiblement variables et que l'estimation peut être instable. Cela se produit souvent lorsque le chevauchement de la distribution des variables d'appariement entre les populations comparées est limité. Les distributions asymétriques des poids du document complété confirment l'existence de poids extrêmes ;
- Des différences sur des facteurs ignorés dans l'analyse et de valeur pronostique comme les LDH, les anomalies chromosomiques 1q21+, la clairance de la créatinine (ignorée vs DVMp) à l'origine

⁸ X.Leleu, C.Hulin, J.Lambert et al. Isatuximab, légalidomide, dexaméthasone and bortézomib in transplant-ineligible multiple myeloma: the randomized phase 3 BENEFIT trial. Nat Med . 2024 Aug;30(8):2235-2241.

d'un biais de confusion résiduel, possiblement augmenté du fait des différences en termes de délai diagnostique ;

2.3 Profil de tolérance

SARCLISA (isatuximab) est déjà disponible dans le myélome multiple, mais dans des lignes ultérieures.

→ Etude IMROZ

Dans l'étude IMROZ, la tolérance de SARCLISA (isatuximab) a été étudiée en association au bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple naïfs de tout traitement. En date du 26/09/2023, la durée médiane d'exposition aux traitements a été de 31,28 mois dans le groupe contrôle VRd, versus 53,16 mois dans le groupe IsaVRd.

La quasi-totalité des patients ont rapporté un événement indésirable (EI). Les plus fréquents ont été la diarrhée (54,8%), la neuropathie périphérique sensitive (54,4%), la pneumonie (39,9%), la cataracte (38,0%), la constipation (35,7%), la fatigue (34,6%), l'infections des voies aériennes supérieures (34,2%), l'œdème périphérique (32,7%), la neutropénie (30,0%).

Les **EI de grade 3 et plus** ont concerné 91,6% des patients du groupe IsaVRd et 84,0% du groupe VRd, les plus fréquents ayant été d'ordre infectieux et hématologique.

Respectivement 60 patients (22,8%) du groupe IsaVRd et 47 patients (26,0%) ont **arrêté définitivement au moins un des traitements suite à un EI**. De plus, 6 patients (2,3%) du groupe IsaVRd ont rapporté des EI ayant conduit à l'interruption prématurée de l'isatuximab (réaction anaphylactique, état confusionnel, pneumonie, fibrose pulmonaire, rash et réaction liée à la perfusion).

Au total, pendant la période de traitement et la période de suivi à long terme (comprenant la phase de switch pour les patients du groupe VRd), un nombre plus important de **décès** a été rapporté dans le groupe IsaVRd par rapport au groupe VRd : respectivement 69 (26,2%) patients et 59 (32,6%) patients dans le groupe VRd sont décédés : la progression de la maladie a concerné respectivement 13 et 22 patients. Il en est de même durant la période de traitement : avec respectivement 29 décès (notamment 17 infections dont 4 cas de pneumonie, 4 cas de mort subite) contre 9 dans le groupe VRd (dont 2 cas de pneumonie et 2 cas de COVID-19).

Rapporté à l'exposition (plus longue dans le groupe IsaVRd), le taux ajusté des événements indésirables apparus au cours du traitement de grade 5 est de 0,031 et 0,019 événements par patient-année, dans les groupes IsaVRd et VRd respectivement.

Il est à noter que 2 patients sont décédés pendant la phase de switch (pneumonie).

En termes d'EI d'intérêt particulier, il est à noter des cas de **secondes tumeurs malignes primaires** : 42 patients du groupe IsaVRd sur la période de traitement et de suivi versus 16 patients dans le groupe VRd ; elles ont entraîné le décès chez 6 patients du groupe IsaVRd et 2 patients du groupe VRd ;

→ Etude BENEFIT

Dans l'étude BENEFIT, avec un suivi moins long et un temps d'exposition moindre que dans l'étude IMROZ, le profil de tolérance de l'isatuximab utilisé en association (IRd ou IVRd) est notamment marqué par une hématotoxicité et un risque infectieux. Des cas de secondes tumeurs malignes primaires ont été observés (7 cas dans chaque groupe).

→ Plan de gestion de risque

Le résumé des risques du PGR de SARCLISA (isatuximab) (version 2.0, 04/03/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Interférence pour le typage sanguin (antigène mineur) (test de Coombs indirect positif)
Risques importants potentiels	Réactivation virale
Informations manquantes	Aucune

2.4 Données d'utilisation

Sans objet.

2.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

2.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

➔ Dans une autre indication

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GMMG-HD7 (NCT03617731)	Etude académique allemande – phase 3 Evalue l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association VRd versus VRd en traitement d'induction d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des patients éligibles à une autogreffe	Recrutement finalisé, étude en cours
EMN-24 (NCT04483739)	Etude académique organisée par le groupe coopérateur European Myeloma Network Evalue l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association KRd (carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone) versus KRd en traitement d'induction et de consolidation d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des patients éligibles à une autogreffe	Recrutement finalisé, étude en cours

3. Discussion

Au total, SARCLISA (isatuximab) en association au bortézomib (VELCADE), lénalidomide (REVLIMID) et dexaméthasone (protocole IsaVRd) a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd dans une étude randomisée en ouvert (étude IMROZ-EFC12522) conduite chez 446 patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligible à une chimiothérapie haute dose en vue d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- sur la survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par un CRI dans la population ITT : HR = 0,596 (IC_{98,5%} [0,406 ; 0,876], p unilatéral 0,0005 (< seuil 0,007423)). La médiane n'était pas atteinte dans le groupe IsaVRd et était de 54,34 mois dans le groupe VRd ;

- sur le taux de réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 198 patients (74,4%) des patients du groupe IsaVRd versus 116 patients (64,1%) ont obtenu une réponse complète ; OR = 1,656 [IC_{99,9725%} : 1,097 ; 2,500] ; p = 0,0080 < 0,025 ;
- sur le taux de maladie résiduelle minimale indétectable (critère de jugement secondaire hiérarchisé) avec respectivement 147 patients (55,5%) du groupe IsaVRd et 74 patients (40,9%) du groupe VRd qui ont une MRD négative soit un OR=1,803 [IC_{99,9725%} : 1,229 ; 2,646] ; p = 0,0013 < 0,025 ;

Compte-tenu de l'arrêt de la séquence hiérarchique de critères de jugement secondaires avant le critère de survie globale, ce dernier ne peut pas être interprété.

Des comparaisons indirectes réalisées versus les protocoles DRd et DVMp ont été réalisées (MAIC non ancrées) et suggèrent une différence en termes de survie sans progression, sans différence sur la survie globale, versus le protocole IsaVRd avec cependant de nombreuses limites méthodologiques rendant difficile leur interprétation.

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la pertinence du comparateur de l'étude IMROZ (protocole VRd) qui n'est plus une référence de traitement depuis le 31 août 2018, date d'AMM de DARZALEX (daratumumab) pour cette indication (supériorité établie versus un protocole sans anti-CD38) ;
- de nombreux amendements réalisés en cours d'inclusion dans l'étude IMROZ ; l'absence de démonstration faite sur la survie globale (hiérarchisation arrêtée avant ce critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- un profil de tolérance notamment marqué par une hématotoxicité et un risque infectieux ;
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de SARCLISA (isatuximab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication concernée.

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le myélome multiple est encore considéré comme incurable malgré l'apparition de nouveaux traitements, que le nombre de cas incidents en France a été estimé à environ 5 400 patients en France en 2018 et que cette pathologie peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse,

éventuellement associée à une hypercalcémie et/ou des complications neurologiques progressives.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les protocoles à base de daratumumab sont accessibles, pris en charge et recommandés :

- **Protocole D-VMp** associant DARZALEX (daratumumab), VELCADE (bortézomib), Melphalan et Prednisone ;
- **Protocole D-Rd** (DARZALEX (daratumumab) - REVLIMID (légalidomide) – dexaméthasone).

Ces deux protocoles ont démontré un gain en survie sans progression et en survie globale avec l'ajout de daratumumab au travers d'études comparatives versus ces mêmes protocoles sans daratumumab (études ALCYONE et MAIA).

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- ce n'est pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du médicament, que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soin du fait de l'absence de données robustes permettant d'étayer l'efficacité et la tolérance de ce traitement par rapport aux protocoles à base de daratumumab (D-Rd ou D-VMp). Ces derniers ayant fait la preuve de leur efficacité notamment en termes de survie globale par rapport aux standards de traitement recommandés à l'époque ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique à la date de réalisation de l'étude et qui n'est plus le standard actuel ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical déjà partiellement couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication « En association avec le bortézomib, le légalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

5. Annexes

Tableau 3 - Posologie des traitements administrés dans l'étude IMROZ (hors traitement expérimental)

Bortézomib	Lénalidomide	Dexaméthasone
Phase d'induction (24 semaines soit 4 cycles de 42 ± 3 jours)	Voie SC : 1,3 mg/m ² aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 de chaque cycle. Les patients dont la surface corporelle était supérieure à 2,2 m ² ont utilisé 2,2 m ² pour déterminer la dose de bortézomib. Le bortézomib SC a été administré uniquement pendant la phase d'induction.	Voie orale 25 mg/jour (10 mg/jour pour les patients dont la clairance de la créatinine [ClCr] était ≥30 à <60 ml/min) du jour 1 au jour 14 et du jour 22 au jour 35 de chaque cycle	Voie IV pour le groupe expérimental Voie orale pour le groupe contrôle Jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 et 33 Si les patients étaient âgés de ≥75 ans, la dexaméthasone a été administrée aux jours 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 et 32
Phase de traitement continu	NA	Voie orale 25 mg/jour du 1er au 21e jour (10 mg/jour pour les patients ayant une ClCr ≥30 à <60 ml/min) Adaptation posologique autorisée selon la toxicité	Voie IV pour le groupe expérimental : 20 mg/jour les jours d'administration de l'Isatuximab Voie orale pour le groupe contrôle : jours 1, 8, 15 et 22.