



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 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 lénalidomide 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 (lénalidomide), 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<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> 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 DVd (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 bénéfique/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.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	SARCLISA est indiqué 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.
SMR	<b>IMPORTANT</b>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) à KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd) par rapport à l'association KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (Kd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale (HR = 0,531 ; IC99 % [0,318 - 0,889]), après un suivi médian de 20,7 mois,</li> <li>- et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles,</li> </ul> <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale,</li> <li>- et de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>SARCLISA (isatuximab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</b></p>
ISP	SARCLISA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>La place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2ème 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 DVd (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.</p> <p>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.</p>

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.

**Population cible**

La population cible est estimée à un maximum de 3 240 patients par an.

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de l'extension d'indication de SARCLISA (isatuximab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue le 15 avril 2021 « 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 ».

Pour rappel SARCLISA (isatuximab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 30 mai 2020 « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Le 18 novembre 2020, la Commission de la Transparence a octroyé à SARCLISA (isatuximab) en association avec IMNOVID (pomalidomide) et la dexaméthasone un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone dans l'indication de l'AMM<sup>1</sup>.

SARCLISA (isatuximab) a été disponible en ATU nominative à partir du 29 juillet 2019, puis en ATU de cohorte entre le 23 décembre 2019 et le 1er septembre 2020 dans l'indication « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement », identique à celle de l'AMM initiale.

SARCLISA (isatuximab) est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur CD38. Il est le deuxième représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant le récepteur CD38 qui comporte aussi DARZALEX (daratumumab), déjà évalué par la Commission de la Transparence à plusieurs reprises dans le traitement du myélome multiple (dernier avis daté du 22 juillet 2020<sup>2</sup>).

## 02 INDICATIONS

« SARCLISA est indiqué :

- en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ;
- **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. »**

## 03 POSOLOGIE

« La dose recommandée de SARCLISA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone (Isa-Pd) ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone (Isa-Kd), conformément au calendrier d'administration présenté dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Schéma posologique de SARCLISA en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone ou en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone

Cycles	Schéma posologique
--------	--------------------

<sup>1</sup> SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020

<sup>2</sup> DARZALEX 1800 mg, solution injectable par voie sous-cutanée. Avis de la Commission de la Transparence du 22/07/2020

Cycle 1	Jours 1, 8, 15 et 22 (hebdomadaire)
Cycle 2 et suivants	Jours 1 et 15 (toutes les 2 semaines)

Chaque cycle de traitement correspond à une période de 28 jours. Le traitement est renouvelé jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. »

Cf. RCP pour plus de détails sur la posologie.

## 04 BESOIN MEDICAL

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 (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). 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 les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peut être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liée 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. Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018<sup>3</sup>. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.<sup>4</sup>

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques<sup>5</sup> (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités<sup>6,7</sup>.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans<sup>8</sup>. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID

<sup>3</sup> Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>4</sup> Institut National du Cancer 2014 - Les cancers en France, édition 2014. 1.2 Focus sur les Hémopathies Malignes Collection Les données INCa. Janvier 2015 : 24-5

<sup>5</sup> Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie > 2,75 mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie > 173 mmol/L (>20 mg/L) ; anémie : hémoglobine < 10g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

<sup>6</sup> Dimopoulos MA, Moreau P et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 309-322.

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 4. 2021. December 2020.

<sup>8</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008 ; 111 : 2521-6

(légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>9,10,11</sup>.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie<sup>12</sup>. 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 du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), en association au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone<sup>13,14,15,16</sup>. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au légalidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne<sup>17</sup>.

Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou légalidomide/dexaméthasone (Rd).

KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd<sup>18</sup>. Le protocole associant DARZALEX (daratumumab) à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (KdD) a récemment intégré la stratégie thérapeutique, avec une démonstration de supériorité de KdD en termes de survie sans progression par rapport à Kd<sup>19</sup>.

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<sup>20</sup>.

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.

<sup>9</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole VTD.

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole Rd.

<sup>11</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole MPV.

<sup>12</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/10/2020)

<sup>13</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour DARZALEX en association au légalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5/07/2017 et du 21/02/2018 pour NINLARO en association avec le légalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>15</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour KYPROLIS en association avec le légalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le légalidomide.

<sup>17</sup> Moreau P, Kumar S, San Miguel J. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e105–18.

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>19</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021 pour KYPROLIS en association au daratumumab et à la dexaméthasone.

<sup>20</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour IMNOVID en association à la dexaméthasone.

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<sup>ère</sup> ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures<sup>21,22</sup>.

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, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement<sup>23</sup>.

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<sup>24</sup>.

**Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple, le besoin est partiellement couvert chez les patients en rechute ou en progression ou réfractaire après au moins un traitement antérieur. Disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.**

---

<sup>21</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2017 pour DARZALEX.

<sup>22</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019 pour DARZALEX.

<sup>23</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 pour SARCLISA.

<sup>24</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/12/2020 pour BLENREP.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de SARCLISA (isatuximab), en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone, sont les autres médicaments utilisés dans le cadre de protocole, ou toute autre thérapeutique, utilisés chez les patients adultes ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2ème ligne et plus).

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>A partir de la 2<sup>ème</sup> ligne</b>						
<b>VELCADE (bortézomib)</b> Janssen-Cilag  <b>et génériques</b>	Oui	Velcade, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins un traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (Rééval)	Monothérapie ou association à la dexaméthasone : <u>Important</u>  (Insuffisant en association à la doxorubicine liposomale pégylée)  (pas d'ISP)	Dans le cadre de la prise en charge du myélome multiple en rechute et au regard : - des données déjà évaluées, non comparatives, en monothérapie, chez des patients en 3 <sup>ème</sup> ligne (naïfs de VELCADE) dont le profil ne correspond plus à celui d'aujourd'hui, - du niveau de preuve faible des données portant sur l'association à la dexaméthasone (analyse post-hoc de 127 paires de patients traités par VELCADE seul ou par VELCADE associé à la dexaméthasone), - de l'absence de donnée comparative versus les alternatives recommandées (dont REVLIMID associé à la dexaméthasone), la Commission considère que VELCADE, en monothérapie ou en association à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, comprenant REVLIMID associé à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	Oui (coll)
<b>REVLIMID (lénalidomide)</b> Celgene	Non	Revlimid est indiqué, en association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (Rééval)	Important (pas d'ISP)	En prenant en compte à la fois : - d'un sur-risque de seconds cancers primitifs constitués de cancers invasifs et non invasifs (carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes) observé sous REVLIMID par rapport au placebo, - mais d'un apport thérapeutique en termes de survie sans progression et de survie globale, observé également dans d'autres études où le produit a été administré selon un schéma proche de celui de son AMM actuelle c'est-à-dire jusqu' à progression de la maladie,	Oui (coll)

					la Commission considère qu'en l'état actuel des données, REVLIMID conserve l'ASMR modérée (niveau III) qui lui a été attribuée en 2007, dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins un traitement.	
<b>DARZALEX (daratumumab)</b> <i>Janssen-Cilag</i>	Non	DARZALEX est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	Compte tenu : - des résultats d'efficacité fondés principalement sur la survie sans progression et le taux de réponse, - sans toutefois de gain démontré en survie globale et en qualité de vie, la Commission considère que dans l'attente des résultats sur la survie globale, DARZALEX, en association à une bithérapie par lénalidomide/dexaméthasone, ou par bortézomib/dexaméthasone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à chacune de ces bithérapies utilisées seules dans le traitement du myélome multiple après au moins un traitement antérieur.	Oui (coll)
		DARZALEX est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement <i>(concerne uniquement DARZALEX 1800 mg par voie sous-cutanée)</i>	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation		
<b>NINLARO (Ixazomib)</b> <i>Takeda</i>	Oui	NINLARO en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	09/09/2020 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	Compte-tenu : - des précédentes données n'ayant permis qu'une démonstration peu robuste d'une différence en survie sans progression en faveur de NINLARO en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, observée lors de l'évaluation par le comité indépendant de relecture et d'une absence de différence selon l'évaluation effectuée par les investigateurs, - des nouvelles données de tolérance à moyen et long terme ne mettant pas en évidence de nouveau signal,	Oui (coll + SS)

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- des nouvelles données d'efficacité sur la survie globale, immatures, ne permettant pas de tirer de conclusions sur ce critère,</li> </ul> <p>la Commission considère que NINLARO, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>	
<b>IMNOVID (pomalidomide)</b> <i>Celgene-BMS</i>	Non	IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.	19/02/2020 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la supériorité de IMNOVID (pomalidomide) en association au bortézomib et à la dexaméthasone par rapport à cette même association administrée seule, en termes de survie sans progression (gain absolu de 4,1 mois), dans une étude réalisée en ouvert chez des patients en rechute ou réfractaire au lénalidomide,</li> <li>- sans toutefois de gain démontré sur la survie globale,</li> <li>- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients,</li> <li>- et du besoin médical partiellement couvert,</li> </ul> <p>la Commission considère que IMNOVID, en association au bortézomib et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement incluant le lénalidomide.</p>	Oui (coll)
<b>KYPROLIS (carfilzomib)</b> <i>Amgen</i>	Non	KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	21/02/2018 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la supériorité de la trithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 du cycle 1 puis 27 mg/m<sup>2</sup> les jours suivants) au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie sans progression avec un gain absolu de 8,7 mois,</li> <li>- de la supériorité désormais montrée par rapport à l'association lénalidomide plus dexaméthasone en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois,</li> <li>- du profil de tolérance de KYPROLIS en association au lénalidomide et à la dexaméthasone avec des événements indésirables d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque (6,4 % dont 3,1 % ≥ grade 3 versus 4,1 % dont 0,8 % ≥ grade 3),</li> </ul> <p>la Commission considère que KYPROLIS, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone, chez les</p>	Oui (coll)

					patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.	
		KYPROLIS en association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la supériorité de la bithérapie associant KYPROLIS (20 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 du cycle 1 puis 56 mg/m<sup>2</sup> les jours suivants) à la dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression (gain absolu de 9,3 mois),</li> <li>- d'une réduction de risque de décès de 21% par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone (HR=0,791 ; IC95 % [0,648 ; 0,964]) ;</li> <li>- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,</li> <li>- d'un surcroît de toxicité cardiaque de KYPROLIS plus dexaméthasone par rapport à l'association bortézomib plus dexaméthasone avec des EI d'intérêt particulier de type insuffisance cardiaque : 8,6 % (5,2 % ≥ grade 3) versus 3,3 % (2,0 % ≥ grade 3) dont des diminutions de fraction d'éjection ventriculaire de 2,4 % versus 0,9 %,</li> </ul> <p>la Commission considère que KYPROLIS en association à la dexaméthasone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone, chez les patients atteints de myélome multiple et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement.</p>	Oui (coll)
		KYPROLIS en association au daratumumab et à la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/05/2021 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de supériorité du protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) par rapport au protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à la dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression dans l'étude CANDOR, avec un gain considéré comme cliniquement pertinent,</li> <li>- mais l'impossibilité de déterminer l'apport thérapeutique de KYPROLIS (carfilzomib), en association, au vu du schéma de l'étude CANDOR :</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• qui comportait KYPROLIS (carfilzomib) dans les deux groupes de traitement,</li> <li>• et qui permet donc d'évaluer l'intérêt d'ajouter du daratumumab à carfilzomib plus dexaméthasone,</li> </ul> <p>la Commission considère par défaut que KYPROLIS, en association à DARZALEX et à la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) DANS LA STRATEGIE.</p> <p>Au vu du schéma de l'étude CANDOR, la Commission serait uniquement en mesure d'évaluer l'apport de DARZALEX</p>	Non (en cours)

					(daratumumab), en association à carfilzomib et à dexaméthasone, ce qui n'est pas l'objet de la demande.	
<b>A partir de la 3<sup>ème</sup> ligne</b>						
<b>IMNOVID (pomalidomide) Celgene-BMS</b>	Non	IMNOVID, en association avec la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	19/02/2020 (Réévaluation)	Important (pas d'ISP)	Compte tenu : - des données disponibles avec IMNOVID en association avec la dexaméthasone issues de l'étude pivot MM-003, déjà évaluées par la Commission, montrant un gain modeste en termes d'efficacité notamment sur la survie sans progression, par rapport à un comparateur [dexaméthasone à forte dose] devenu non cliniquement pertinent, - des nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle, non comparative (étude MIROIR), qui suggère une cohérence des résultats avec ceux de l'étude pivot MM-003 en termes de survie sans progression sous IMNOVID en association avec la dexaméthasone, - de l'absence de donnée comparative versus les autres traitements désormais disponibles en troisième ligne, - de la non transposabilité des résultats de l'étude de phase III MM-003 et de l'étude MIROIR aux patients traités selon la prise en charge actuelle en raison de l'évolution récente de la stratégie thérapeutique du myélome multiple, - du besoin médical partiellement couvert en troisième ligne avec l'intégration de nouveaux médicaments, la Commission considère qu'IMNOVID (pomalidomide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	Oui (coll)
<b>FARYDAK (panobinostat) Novartis Pharma</b>	Non	Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	13/04/2016 (Inscription)	Modéré (pas d'ISP)	Compte tenu de la toxicité importante du protocole thérapeutique dans les essais cliniques et de l'absence de données d'efficacité robustes disponibles, FARYDAK en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.	Non
<b>DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag</b>	Non	Darzalex en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient	22/11/2017 (Inscription)	Important (pas d'ISP)	Compte tenu : - des données d'efficacité issues de sous-groupes de deux études de phase II, - de l'absence de données comparatives notamment versus le pomalidomide en troisième ligne,	Oui (coll)

		un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.			la Commission considère que Darzalex en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.	
--	--	---	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

Pour rappel, le protocole associant SARCLISA (isatuximab) à IMNOVID (pomalidomide) et à la dexaméthasone a l'AMM pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement (avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020, SMR important, ASMR IV par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone<sup>25</sup>). Ce protocole peut donc être utilisé en 3<sup>ème</sup> ligne et plus au même titre que l'association SARCLISA (isatuximab) plus KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone, objet de la présente évaluation.

A noter que : l'association de KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone n'avait pas d'AMM au moment de l'étude de phase III IKEMA, évaluant SARCLISA (isatuximab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (date de début d'inclusion : 25 octobre 2017), compte tenu d'un développement concomitant. De même la trithérapie associant IMNOVID (pomalidomide) au bortézomib et à la dexaméthasone (AMM le 13/05/2019) n'était pas non plus disponible à la date de réalisation de l'étude IKEMA.

Les trithérapies comportant DARZALEX (daratumumab) en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, ont obtenu une AMM dans cette indication en avril 2017 et étaient donc disponibles à la date de réalisation de l'étude IKEMA.

La trithérapie associant NINLARO (ixazomib) au lénalidomide et à la dexaméthasone, a obtenu une AMM en novembre 2016 et était donc disponible également à la date de réalisation de l'étude IKEMA.

La spécialité EMLICITI (élotuzumab) dispose d'une AMM européenne depuis le 11/05/2016 en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple et ayant reçu au moins une ligne de traitement, et a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 « en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. » mais n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement (dans ces indications) par le laboratoire Bristol-Myers Squibb. Elle est retenue comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication examinée sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

Enfin, d'autres traitements sont indiqués dans le myélome multiple mais ne sont pas considérés comme des CCP :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) est indiquée chez les patients 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 (cf. avis de la CT du 16 décembre 2020<sup>24</sup>). Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (BLENREP est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38), ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication examinée.
- La spécialité NEXPOVIO (selinexor) a l'AMM depuis le 26/03/2021 dans l'indication « en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs, et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38 et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Cependant NEXPOVIO (selinexor) ne se situe pas au même stade de la stratégie thérapeutique (NEXPOVIO est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38). Au total ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication examinée.

---

<sup>25</sup> SARCLISA est non agréé aux Collectivités dans cette indication à la date de la présente évaluation (en cours)

- La spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel), CAR-T ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM le 18/08/2021 dans l'indication «traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38 et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Cette spécialité est disponible en ATU de cohorte depuis le 03/05/2021. Cependant ABECMA (idecabtagene vicleucel) ne se situe pas au même stade de la stratégie thérapeutique (ABECMA est indiqué chez les patients ayant reçu un anti CD38). Au total ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication examinée.
- les spécialités à base de dexaméthasone (DECTANCYL, NEOFORDEX) disposent également d'une AMM dans le traitement du myélome multiple. La corticothérapie par dexaméthasone à forte dose a été considérée comme une des options thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple en rechute (référentiel SFH 2009) et a été comparateur dans des essais d'enregistrement du bortézomib, du lénalidomide et du pomalidomide dans le myélome multiple en rechute.<sup>1,26,27</sup> Suite aux avancées thérapeutiques réalisées dans cette maladie, la dexaméthasone haute dose en monothérapie n'est plus citée désormais dans les recommandations internationales (ESMO et NCCN) du myélome multiple. Elle n'est donc plus considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles en 2ème ligne de traitement et soins de support.

### ► Conclusion

**Les CCP de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau, ainsi que la spécialité EMLICITI (elotuzumab) non évaluée par la CT, et l'autogreffe de cellules souches et les soins de support.**

**A noter qu'à la date de réalisation de l'étude, le protocole associant IMNOVID (pomalidomide) au bortézomib et à la dexaméthasone (protocole PVd), ainsi que le protocole associant KYPROLIS (carfilzomib) à DARZALEX (daratumumab) et à la dexaméthasone (protocole KdD) n'étaient pas disponibles. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre du protocole PVd ou KYPROLIS (carfilzomib) dans le cadre du protocole KdD, à la date de la présente évaluation.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité SARCLISA (isatuximab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint concernant l'indication en association avec KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone (objet du présent avis):

« SARCLISA is a CD38-directed cytolytic antibody indicated:

- in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least 2 prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.

<sup>26</sup> Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, *et al.* Extended follow-up of a phase III trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood.* 2007; 110: 3557-3560.

<sup>27</sup> Weber D, Dimopoulos M, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 :2133-42.

- in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received 1 to 3 prior lines of therapy. »

#### ► **Prise en charge**

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 novembre 2020 (Inscription)
<b>Indication</b>	<b>SARCLISA est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	IMPORTANT
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Pd associant SARCLISA (isatuximab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (Pd) jusqu'à progression, démontrée par rapport à l'association Pd en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, l'association Isa-Pd est l'option de traitement à privilégier par rapport à l'association Pd chez les patients adultes ayant un myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p> <p>La Commission regrette cependant que l'étude disponible ne permette pas de définir la séquence de traitement optimale entre l'utilisation d'emblée d'une triple association d'un anticorps anti-CD38 avec pomalidomide et dexaméthasone et l'utilisation séquentielle de pomalidomide plus dexaméthasone et d'un anticorps anti-CD38 à partir de la 2ème rechute. En effet DARZALEX (daratumumab) en monothérapie est toujours une option chez les patients ayant reçu un IP et un immunomodulateur.</p> <p>Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non-inclusion dans l'étude ICARIA-MM de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure, 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.</p> <p>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 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</p>

	chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (Pd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de + 5 mois (HR = 0,596 ; IC95 % [0,436- 0,814]), après un suivi médian de 11,6 mois, jugé cliniquement pertinent,</li> <li>- et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles, mais :</li> <li>- de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans deux analyses intermédiaires en l'attente de l'analyse finale de la survie globale,</li> <li>- et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que SARCLISA (isatuximab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.</p>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de SARCLISA (isatuximab) repose sur une étude de phase III (IKEMA)<sup>28</sup>, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 302 patients en rechute et/ou réfractaires, ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de SARCLISA (isatuximab) en association au carfilzomib plus dexaméthasone (Isa-Kd) en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au carfilzomib plus dexaméthasone (Kd). Les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 étaient exclus de l'étude (cf. chapitre 8.1.1).

Le laboratoire a également fourni les résultats de comparaisons indirectes versus les alternatives disponibles à partir de la première rechute (cf. chapitre 8.1.2).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase 3 IKEMA

<b>Référence</b>	<i>P.Moreau, MA. Dimopoulos, J.Mikhael et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 2361-71</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03275285
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de isatuximab en association au carfilzomib plus dexaméthasone par rapport au carfilzomib plus dexaméthasone en termes de survie sans progression.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus carfilzomib plus dexaméthasone à dose faible, stratifié sur le nombre de lignes antérieures de traitement (1 versus >1) et les stades selon la classification R-ISS (I ou II versus III versus non connu).

<sup>28</sup> P.Moreau, MA. Dimopoulos, J.Mikhael et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 2361-71

<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Dates de recrutement (1<sup>ère</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 25 octobre 2017 – 21 mars 2019</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 7 février 2020</p> <p>Il est prévu dans le protocole que l'analyse finale de la survie globale soit réalisée 3 ans après l'analyse principale de la survie sans progression.</p> <p>Etude conduite dans 69 centres dans 16 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 39 patients)</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un diagnostic clinique de myélome multiple.</li> <li>- Patients avec une maladie mesurable, c'est-à-dire une protéine M sérique <math>\geq 0,5</math> g/dL mesurée par immunoelectrophorèse de protéine sérique et/ou une protéine M urinaire <math>\geq 200</math> mg/24 heures mesurée par immunoelectrophorèse de protéine urinaire.</li> <li>- Patients atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire, ayant reçu entre 1 et 3 lignes antérieures de traitement.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec un myélome multiple réfractaire primaire, défini par une maladie n'ayant jamais répondu à aucun traitement (réponse minimale jamais atteinte).</li> <li>- Patient avec une maladie mesurable par chaîne légère libre uniquement, sans protéinurie mesurable.</li> <li>- Patient ayant déjà reçu un traitement par un anticorps monoclonal anti-CD38 et ayant progressé pendant ou dans les 60 jours suivant la fin du traitement, ou n'ayant pas réussi à obtenir une réponse minimale (c'est-à-dire étant réfractaire au traitement anti-CD38).</li> <li>- Patients ayant été traités par un médicament indiqué dans le myélome, y compris la dexaméthasone, dans les 14 jours précédant la randomisation.</li> <li>- Patients ayant reçu tout autre médicament expérimental ou traitement interdit pour cette étude dans les 28 jours précédant la randomisation.</li> <li>- Patient ayant reçu un traitement antérieur par carfilzomib.</li> <li>- Patients avec une contre-indication à la dexaméthasone.</li> <li>- Patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques avec une réaction du greffon contre l'hôte (tout grade, et/ou patients sous traitement immunosuppresseur dans les 2 mois précédant la randomisation).</li> <li>- Patients ayant une amylose connue ou une leucémie des cellules plasmiques concomitante.</li> <li>- Patients ayant des épanchements pleuraux nécessitant une thoracentèse ou une ascite nécessitant une paracentèse ou toute autre intervention majeure dans les 14 jours précédant la randomisation (p. ex., plasmaphérèse, radiothérapie curative, chirurgie majeure (la kyphoplastie n'était pas considérée comme une intervention majeure)).</li> <li>- Patients avec un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) <math>&gt; 2</math>.</li> <li>- Patients avec une numération plaquettaire <math>&lt; 50\ 000</math> cellules/<math>\mu</math>L si les plasmocytes représentaient moins de 50% des cellules nucléées et <math>&lt; 30\ 000</math> cellules/<math>\mu</math>L si les plasmocytes représentaient plus de 50% des cellules nucléées. La transfusion plaquettaire n'était pas autorisée dans les 3 jours précédant le test hématologique de dépistage.</li> <li>- Patients avec un nombre absolu de neutrophiles <math>&lt; 1\ 000</math> <math>\mu</math>/L (<math>1 \times 10^9</math>/L). L'utilisation de facteur de croissance [G-CSF] n'était pas autorisée pour atteindre ce seuil.</li> <li>- Patient avec une clairance de la créatinine <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (selon l'équation MDRD).</li> <li>- Patients avec un taux de calcium sérique corrigé <math>&gt; 14</math> mg/dL (<math>&gt; 3,5</math> mmol/L).</li> <li>- Patients ayant une toxicité en cours de grade <math>&gt; 1</math> liée à un traitement antérieur indiqué dans le myélome.</li> <li>- Patient avec un antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine grave/instable, de pontage aortocoronarien/périphérique, d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la New York Heart Association, d'arythmies de grade <math>\geq 3</math>, d'accident vasculaire cérébral ou d'ischémie transitoire dans les 6 mois précédant la randomisation.</li> <li>- Patient ayant une fraction d'éjection du ventricule gauche <math>&lt; 40\%</math>.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant une maladie liée au syndrome d'immunodéficience acquise, maladie du virus de l'immunodéficience nécessitant un traitement antirétroviral ou hépatite A, B (définie comme un antigène de surface positif connu de l'hépatite B), ou C (défini comme les résultats quantitatifs connus du virus de l'hépatite C, acide ribonucléique supérieur aux limites inférieures de détection de l'infection testée ou positive à l'antigène du virus de l'hépatite C).</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	NA
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>The flowchart illustrates the study design. It starts with a box listing inclusion criteria: 'Refractory and/or Relapsed Multiple Myeloma patients', 'Previously treated with 1-3 lines of therapy', and 'ECOG PS 0, 1, or 2'. Below this is a box for 'Stratification factors': 'Number of prior lines 1 vs. &gt;1' and 'R-ISS I or II vs. III vs. not classified'. A vertical box labeled 'RANDOMIZATION' indicates a 3:2 ratio. Two paths emerge: one for 180 patients leading to the 'IKd arm' and another for 120 patients leading to the 'Kd arm'. The IKd arm receives Isatuximab (10 mg/kg weekly first cycle, then Q2W), Carfilzomib (20 mg/m² Day 1-2, then 56 mg/m² Days 8-9 and 15-16 Cycle 1, then 56 mg/m² Days 1-2, 8-9, 15-16 all further cycles), and Dexamethasone (20 mg Days 1-2, 8-9, 15-16 and 22-23, 28 day cycle). The Kd arm receives Carfilzomib (20 mg/m² Day 1-2, then 56 mg/m² Days 8-9 and 15-16 Cycle 1, then 56 mg/m² Days 1-2, 8-9, 15-16 all further cycles) and Dexamethasone (20 mg Days 1-2, 8-9, 15-16 and 22-23, 28 day cycle).</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 3 :2, sans justification rapportée dans le plan d'analyse statistique) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe isatuximab + Kd (Isa-Kd):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- isatuximab à 10 mg/kg administré en IV une fois par semaine (cycle 1 de 28 jours), puis une fois toutes les deux semaines (cycles suivants) ;</li> <li>- carfilzomib administré en IV deux fois par semaine pendant 21 jours par cycle de 28 jours, selon le schéma posologique suivant : 20 mg/m<sup>2</sup> Jour 1-2, puis 56 mg/m<sup>2</sup> Jours 8-9 et 15-16 (cycle 1), puis 56 mg/m<sup>2</sup> Jours 1-2, 8-9, 15-16 (cycles suivants) ;</li> <li>- dexaméthasone administrée par voie intraveineuse ou orale deux fois par semaine selon le schéma posologique suivant : 20 mg Jours 1-2, 8-9, 15-16 et 22-23 de chaque cycle de 28 jours.</li> </ul> <p><u>Groupe Kd :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- carfilzomib administré en IV deux fois par semaine pendant 21 jours par cycle de 28 jours, selon le schéma posologique suivant : 20 mg/m<sup>2</sup> Jour 1-2, puis 56 mg/m<sup>2</sup> Jours 8-9 et 15-16 (cycle 1), puis 56 mg/m<sup>2</sup> Jours 1-2, 8-9, 15-16 (cycles suivants) ;</li> <li>- dexaméthasone administrée par voie intraveineuse ou orale deux fois par semaine selon le schéma posologique suivant : 20 mg Jours 1-2, 8-9, 15-16 et 22-23 de chaque cycle de 28 jours.</li> </ul> <p>Les réductions de dose étaient autorisées pour carfilzomib, isatuximab et dexaméthasone, ainsi que l'arrêt d'un des traitements au sein de l'association en cas de persistance des effets indésirables malgré une modification de la dose ou d'effets indésirables nécessitant un arrêt du traitement selon les investigateurs.</p> <p>Les patients devaient être traités jusqu'à la progression de la maladie, la survenue d'un événement indésirable inacceptable ou la décision du patient d'interrompre le traitement à l'étude.</p> <p>L'administration de carfilzomib et d'isatuximab était accompagnée de la prémédication suivante :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- paracétamol 650 mg à 1 000 mg <i>per os</i> 15 à 30 minutes avant l'administration ;</li> <li>- ranitidine 50 mg IV ;</li> <li>- diphenhydramine 25 mg à 50 mg IV ;</li> <li>- dexaméthasone 20 mg IV (qui fait également partie du traitement à l'étude).</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les traitements chroniques utilisés depuis l'inclusion ainsi que les traitements prophylactiques (G-CSF, antiviral, antibactérien et thromboprophylaxie) étaient également autorisés.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Survie sans progression (SSP)</b>, évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie selon les critères de l'IMWG 2016 (cf. annexe) ou du décès du patient (toutes causes confondues). Analyse en ITT.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• taux de réponse globale (TRG) évalué par un CRI et défini par la proportion de patients dont la meilleure réponse tumorale était soit ; une réponse partielle (PR), une très bonne réponse partielle (TBRP), une réponse complète (RC) ou une réponse complète stringente (sRC), selon les critères de l'IMWG ;</li> <li>• taux de TBRP ou mieux, définie comme étant la proportion de patients avec une sRC, RC ou une TBRP telle qu'évaluée par un CRI pendant l'étude ;</li> <li>• taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative chez les patients ayant obtenu une TBRP ou mieux, définie comme la proportion de patients pour lesquels la MRD était négative (MRD évaluée par séquençage de nouvelle génération, NGS, avec un seuil de sensibilité de <math>10^{-5}</math>) à tout stade après la première dose du traitement à l'étude ;</li> <li>• taux de RC, définie comme la proportion de patients ayant une sRC et une RC comme meilleure réponse obtenue (BOR) ;</li> <li>• survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).</li> </ul> <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• durée de la réponse (DOR), mesurée à partir de la date d'obtention de la 1<sup>ère</sup> réponse objective (PR ou mieux) évaluée par un CRI, jusqu'à la date d'observation de la 1<sup>ère</sup> progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>• délai jusqu'à progression (TTP) évalué par un CRI, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de la 1<sup>ère</sup> progression documentée de la maladie ;</li> <li>• survie sans progression 2 (SSP2), évaluée par un CRI et définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une seconde progression de la maladie après la ligne ultérieure de traitement ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;</li> <li>• délai jusqu'à l'obtention de la réponse (TT1R), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention de la 1<sup>ère</sup> réponse objective (PR ou mieux) évaluée par un CRI ;</li> <li>• délai jusqu'à la meilleure réponse (TTBR) mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention de la meilleure réponse (PR ou mieux) évaluée par un CRI</li> <li>• réponse rénale complète (CR rénale), définie par une amélioration du taux de filtration glomérulaire (eGFR) estimé de <math>&lt; 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> à l'inclusion à <math>\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> dans au moins une évaluation au cours de la période de traitement ;</li> <li>• réponse rénale partielle (PR rénale), définie par une amélioration du taux de filtration glomérulaire (eGFR) estimé de <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> à l'inclusion à <math>[30 \text{ à } 60] \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> dans au moins une évaluation au cours de la période de traitement ;</li> <li>• réponse rénale mineure (MR rénale), définie par une amélioration du taux de filtration glomérulaire (eGFR) estimé de <math>&lt; 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> à l'inclusion à <math>[15 \text{ à } 30] \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> ou de <math>[15 \text{ à } 30] \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> à l'inclusion à <math>[30 \text{ à } 60] \text{ mL/min/1,73 m}^2</math> dans au moins une évaluation au cours de la période de traitement ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse rénale complète durable, définie par une amélioration qui a duré ≥60 jours.</li> <li>• Qualité de vie évaluée par les échelles : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Cancer Specific Questionnaire with 30 Items (EORTC-QLQ-C30)<sup>29</sup> ;</li> <li>○ European Organization for Research and treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module with 20 Items (EORTC QLQ-MY20)<sup>30</sup> ;</li> <li>○ The Euro QoL Group Self-Report Questionnaire with 5 Dimensions and 5 Levels per Dimension (EQ-5D-5L).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>La taille de l'échantillon a été estimée sur la base de la SSP (critère de jugement principal). Afin de mettre en évidence un hazard ratio égal à 0,59 pour la survie sans progression en faveur du groupe Isa-Kd, correspondant à une médiane de SSP de 19 mois dans le groupe Kd (basé sur les résultats de l'étude ENDEAVOR ayant comparé le protocole Kd au protocole Vd) et 32 mois dans le groupe Isa-Kd, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un total de 159 événements de progression ou décès était requis.</p> <p>Au total, afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, le nombre de patients nécessaires a été évalué à 300 (180 dans le groupe Isa-Kd et 120 dans le groupe Kd).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Les analyses d'efficacité ont été conduites en population ITT.</p> <p>Une analyse séquentielle hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha pour le critère principal (survie sans progression) et les critères secondaires (dans l'ordre hiérarchique : taux de réponse globale, taux de TBRP, taux de négativation de la MRD chez les patients ayant obtenu une TBRP ou mieux et survie globale) a été utilisée.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour décrire la survenue des événements au cours du temps (survie sans progression, survie globale, durée de la réponse, délai jusqu'à la réponse, temps jusqu'à progression).</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal (SSP)</u> L'analyse du critère de jugement principal a comparé la SSP entre les deux bras de traitement à l'aide du test log-rank unilatéral, stratifié sur le nombre de lignes antérieures de traitement (1 versus &gt;1) et des stades selon la classification R-ISS (I ou II versus III versus aucune). Le HR et l'intervalle de confiance bilatéral à 95% (IC<sub>95%</sub>) ont été estimés à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox stratifié.</p> <p>Une analyse intermédiaire de la SSP a été prévue au protocole lorsque 65% des événements (n=103 événements) de SSP auront été observés. Les niveaux de significativité pour les analyses intermédiaires et finales de la SSP ont été déterminés à l'aide de la méthode O'Brien et Fleming.</p>

<sup>29</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;

- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;

- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

<sup>30</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-MY20 est un module complémentaire du questionnaire EORTC QLQ-C30 spécifiquement développé pour évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de myélome multiple. Il contient 20 questions supplémentaires divisées en 4 domaines : les symptômes de la maladie, les événements indésirables du traitement, les perspectives futures, l'image du corps.

Des analyses en sous-groupes ont été menées sur le critère de jugement principal, notamment selon l'âge, le sexe, l'origine, la région, le score ECOG, l'eGFR, le type d'Ig, le stade ISS, le stade R-ISS, les anomalies cytogénétiques, le nombre de traitements antérieurs, la greffe de cellules souches autologues antérieure, le traitement antérieur par inhibiteurs du protéasome, le traitement antérieur par immunomodulateur, et le traitement antérieur par inhibiteurs du protéasome et immunomodulateur.

#### Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères de jugements secondaires ont été analysés selon les mêmes facteurs de stratification que le critère principal via un test de Cochran-Mantel-Haenszel. Les IC<sub>95%</sub> ont été estimés à l'aide de la méthode Clopper-Pearson.

Le protocole prévoit notamment qu'en l'absence de différence statistiquement significative sur le taux de réponse globale, une analyse du taux de réponse globale puis des autres critères secondaires hiérarchisés sera réalisée lors de l'analyse finale, en prenant en compte un risque alpha global unilatérale de 0,025 pour l'étude. La SG devait être testée et analysée uniquement à la date du cut-off de l'analyse finale prévue environ 3 ans après l'analyse intermédiaire de la SSP.

Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés : ces critères n'ont pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Ils sont donc considérés comme exploratoires.

Analyse de tolérance : les analyses de la tolérance ont été conduites en population de tolérance (définie ci-après).

#### Population d'analyse

- Population ITT (Intention de traiter) : ensemble des patients randomisés dans l'étude analysés en fonction du traitement pour lequel ils ont été randomisés.
- Population de tolérance : ensemble de patients inclus dans la population ITT qui ont reçu au moins une dose ou une partie d'une dose des traitements à l'étude.

#### Principaux amendements au protocole

Amendement n°7 du 05/03/2020 : modification des règles de censure pour l'analyse de la SSP (prise en compte de l'initiation d'un nouveau traitement du myélome) (amendement effectué avant la date de *cut-off* pour l'analyse intermédiaire).

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Au total, 302 patients ont été randomisés dans l'étude (179 dans le groupe Isa-Kd et 123 dans le groupe Kd).

A la date d'analyse principale (au 07/02/2020), 52,0% (93/179) des patients du groupe isatuximab + Kd étaient toujours traités par un ou plusieurs des traitements de l'étude versus 30,9% (38/123) dans le groupe Kd (figure 1). Les raisons les plus fréquentes d'arrêt du traitement ont été : la progression du myélome multiple (29,1% dans le groupe isatuximab + Kd versus 39,8% dans le groupe Kd) et les événements indésirables (8,4% dans le groupe isatuximab + Kd versus 13,8% dans le groupe Kd).

Dans le bras isatuximab + Kd, l'isatuximab a été arrêté prématurément chez 0,6% des patients, le carfilzomib chez 14,7% des patients et la dexaméthasone chez 6,2% des patients. Dans le bras Kd, le carfilzomib a été arrêté prématurément chez 0,8% des patients et la dexaméthasone chez 3,3% des patients.

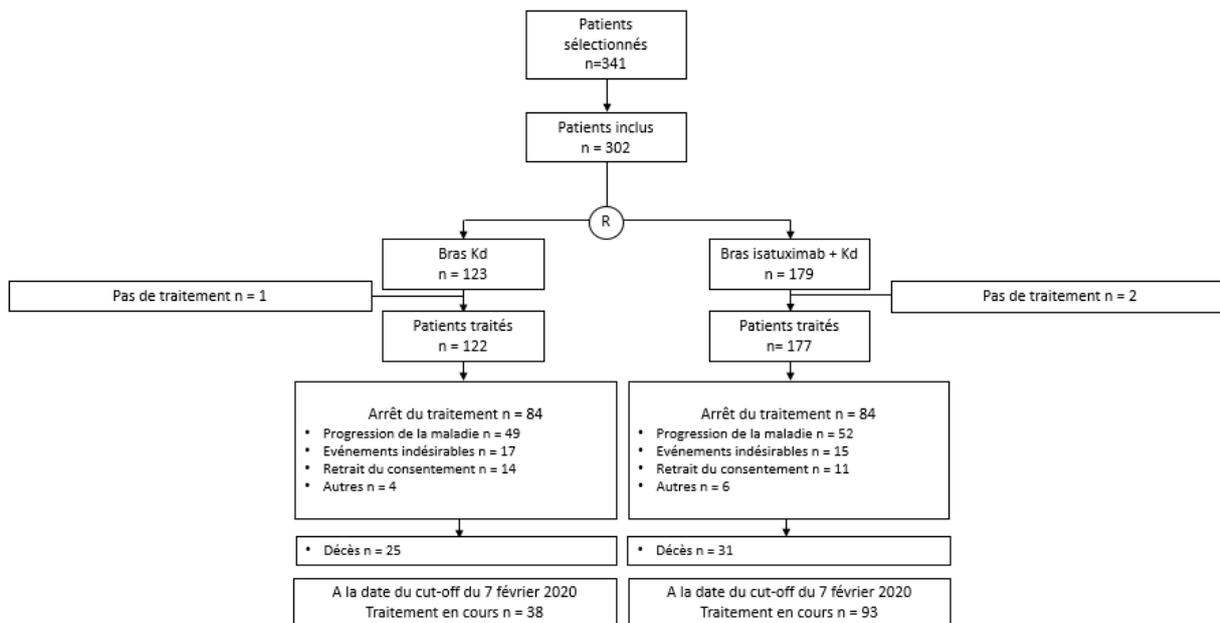


Figure 1. Diagramme de répartition des patients, population ITT – étude IKEMA

### Déviations majeures au protocole

Une déviation majeure au protocole liée aux critères d'inclusion et de non-inclusion, concernant un nombre antérieur de lignes de traitement supérieur à 3, a été rapportée chez 1,6% des patients (n=2) du groupe Kd et 0,6% des patients (n=1) du groupe Isa-Kd. Dans le groupe Isa-Kd, une déviation majeure au protocole a également été rapportée concernant l'inclusion d'un patient réfractaire à un traitement incluant un anticorps anti-CD38. Une erreur de stratification à la randomisation a également été rapportée chez 16,3% des patients du groupe Kd et 7,3% des patients du groupe Isa-Kd.

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires entre les groupes (Tableau 1). Les patients de l'étude IKEMA étaient âgés de 64,0 ans en médiane, avec un score ISS<sup>31</sup> à l'inclusion de I ou II pour 84,1% d'entre eux. Près de 44,4% des patients avaient reçu une seule ligne de traitement antérieure. Environ 90% des patients avaient reçu un inhibiteur du protéasome (et 33,1% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un IP, dont 30,1% à un traitement antérieur incluant du bortézomib) et 78,1% des patients avaient reçu un immunomodulateur (et 45% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un immunomodulateur, dont 32,8% à un traitement antérieur incluant du lénalidomide). Environ 20% des patients étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD. De plus, 61,3% des patients ont reçu au moins une greffe et 13,9% des patients ont reçu au moins deux greffes.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude IKEMA

	Groupe Kd (n=123)	Groupe Isa-Kd (n=179)	Total (n=302)
<b>Âge (ans)</b>			
Moyenne (écart-type)	62,9 (10,0)	63,3 (9,8)	63,1 (9,9)
Médiane	63,0	65,0	64,0
Extrêmes	33 – 90	37 – 86	33 – 90
< 75, n (%)	113 (91,9)	162 (90,5)	275 (91,1)
≥ 75, n (%)	10 (8,1)	17 (9,5)	27 (8,9)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	68 (55,3)	101 (56,4)	169 (56,0)

<sup>31</sup> ISS (International Staging System) : Stade I = bêta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/L et albumine sérique > 35 g/L / Stade II = bêta2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 35 g/L ou bêta2-microglobuline comprise entre 3,5 et 5,5 mg/L / Stade III = bêta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/L

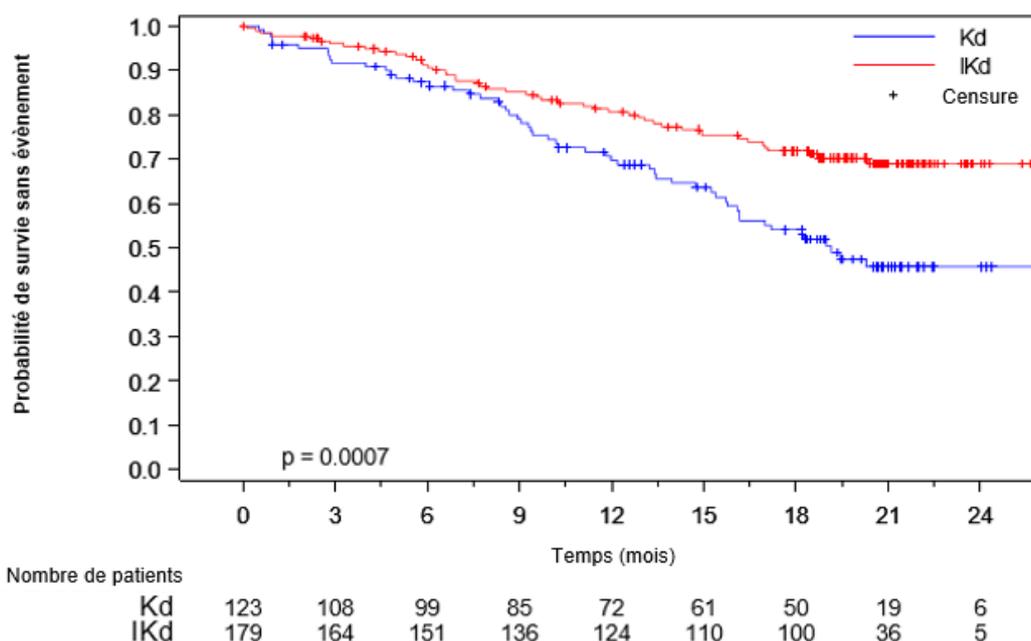
	Groupe Kd (n=123)	Groupe Isa- Kd (n=179)	Total (n=302)
Femme	55 (44,7)	78 (43,6)	133 (44,0)
Risque cytogénétique selon la méthode FISH <sup>a</sup> , n (%)			
Haut risque	31 (25,2)	42 (23,5)	73 (24,2)
Risque standard	78 (63,4)	114 (63,7)	192 (63,6)
Risque inconnu	14 (11,4)	23 (12,8)	37 (12,3)
Score de performance ECOG, n (%)			
0 ou 1	118 (95,9)	168 (93,8)	286 (94,7)
> 1	5 (4,1)	11 (6,2)	16 (5,3)
Stade selon classification R-ISS, n (%)			
Stade I ou II	103 (83,7)	155 (86,6)	258 (85,4)
Stade III	8 (6,5)	16 (8,9)	24 (7,9)
β2-Microglobuline, (mg/L)			
n	123	179	302
Moyenne (écart-type)	3,77 (2,67)	4,14 (4,65)	3,99 (3,96)
Médiane	3,02	3,19	3,11
Extrêmes	1,1 – 17,6	1,6 – 55,0	1,1 – 55,0
Niveau de β2-Microglobuline, n (%)			
< 3,5 mg/L	79 (64,2)	103 (57,5)	182 (60,3)
≥ 3,5 à < 5,5 mg/L	24 (19,5)	50 (27,9)	74 (24,5)
≥ 5,5 mg/L	20 (16,3)	26 (14,5)	46 (15,2)
Nombre de lignes de traitements antérieurs reçus, n (%)			
1	55 (44,7)	79 (44,1)	134 (44,4)
2	36 (29,3)	64 (35,8)	100 (33,1)
3	30 (24,4)	33 (18,4)	63 (20,9)
> 3	2 (1,6)	3 (1,7)	5 (1,7)
Traitement antérieur par un IMiD			
Oui	100 (81,3)	136 (76,0)	236 (78,1)
Réfractaires à tout traitement antérieur incluant un IMiD	58 (47,2)	78 (43,6)	136 (45,0)
Dont lénelidomide	42 (34,1)	57 (31,8)	99 (32,8)
Non	23 (18,7)	43 (24,0)	66 (21,9)
Traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome, n (%)			
Oui	105 (85,4)	166 (92,7)	271 (89,7)
Réfractaires à tout traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome	44 (35,8)	56 (31,3)	100 (33,1)
Dont bortézomib	39 (31,7)	52 (29,1)	91 (30,1)
Non	18 (14,6)	13 (7,3)	31 (10,3)
Antécédent de traitement par un anticorps anti-CD38, n (%)			
Oui	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Antécédent d'autogreffe de cellules souches, n (%)			
Oui	69 (56,1)	116 (64,8)	185 (61,3)

► **Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), évaluée en aveugle par un comité indépendant, population ITT**

Au 07/02/2020, lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole (Tableau 2, figure 1), après observation de 103 événements de décès ou progression, **avec un suivi médian de 20,7 mois, la médiane de survie sans progression a été non atteinte dans le groupe Isa-Kd (IC95% [non estimable – non estimable]) et de 19,15 mois dans le groupe Kd (IC95% [15,77 – non estimable]) (HR = 0,531 ; IC99 % [0,318 - 0,889] ; p = 0,0007 inférieur au seuil de risque alpha de 0,005 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique lors de l'analyse intermédiaire, différence statistiquement significative)**. Comme pré-spécifié au protocole, cette analyse intermédiaire est donc considérée comme l'analyse principale.

**Tableau 2. Survie sans progression évaluée en aveugle par un comité indépendant (critère de jugement principal), étude IKEMA (population ITT, analyse intermédiaire du 07/02/2020, considérée comme principale pour la SSP)**

	Groupe Kd (N=123)	Groupe Isa-Kd (N=179)
n événements, n (%)	55 (44,7)	48 (26,8)
<b>Progression</b>	<b>48 (39,0)</b>	<b>40 (22,3)</b>
<b>Décès</b>	<b>7 (5,7)</b>	<b>8 (4,5)</b>
n de patients censurés, n (%)	68 (55,3)	131 (73,2)
Médiane de SSP, mois [IC95%]	19,15 [15,77 ; NE]	NE [NE ; NE]
HR [IC99%]	0,531 [0,318 ; 0,889]	
p	0,0007	
Taux de SSP, % [IC95%] :		
à 6 mois	87,3 [79,8 ; 92,1]	91,2 [85,9 ; 94,6]
à 12 mois	69,7 [60,2 ; 77,3]	80,6 [73,7 ; 85,9]



**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par un comité indépendant en aveugle (population ITT, analyse intermédiaire du 07/02/2020, considérée comme finale pour la SSP)**

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes planifiées, excepté dans le sous-groupe des patients dont le stade selon la classification R-ISS n'était pas connu à l'inclusion (n=11 patients). Cf. annexe 2.

### ► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

Au 07/02/2020, lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole pour le critère de jugement principal de SSP :

- Taux de réponse globale (TRG)** évalué par un comité indépendant : le taux de réponse globale a été de 86,6% (IC95% [80,7 ; 91,2]) dans le groupe Isa-Kd versus 82,9% (IC95% [75,1 ; 89,1]) dans le groupe Kd (p = 0,1930, supérieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 défini dans le protocole, différence non statistiquement significative). **En raison de l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de TRG, premier critère de jugement secondaire dans la hiérarchie définie au protocole, les résultats sur les critères suivants dans la hiérarchie ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.**

2. **Taux de très bonne réponse partielle (TBRP) ou mieux** : le taux de TBRP a été de 72,6% dans le groupe Isa-Kd et de 56,1% dans le groupe Kd.
3. **Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative chez les patients ayant obtenu une TBRP ou mieux** : le taux de MRD négative (mesurée uniquement chez les patients ayant obtenu une TBRP ou mieux) a été de 29,6% dans le groupe Isa-Kd et de 13,0% dans le groupe Kd (rapporté à la population ITT).
4. **Taux de réponse complète (RC)** : le taux de RC a été de 39,7% dans le groupe Isa-Kd et de 27,6% dans le groupe Kd.
5. **Survie globale (SG)** : à la date de *cut-off* (7 février 2020), avec un suivi médian de 20,73 mois, 17,3% des patients du bras Isa-Kd et 20,3% des patients du bras Kd étaient décédés. Il est prévu dans le protocole que l'analyse finale de la SG soit réalisée 3 ans après l'analyse principale de la SSP.

► **Critères de jugement secondaires ou autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires (cf. tableau en annexe).

Traitements reçus après progression

Au total, 43,1% des patients (53/123) dans le groupe Kd et 26,3% des patients (47/179) dans le groupe Isa-Kd ont reçu au moins un traitement du myélome après progression de la maladie.

**Tableau 3. Traitements reçus après progression dans l'étude ICARIA-MM**

	Groupe Kd (N=53)	Groupe Isa-Kd (N=47)
Agents alkylants	21 (39,6)	26 (55,3)
Inhibiteurs du protéasome	11 (20,8)	16 (34,0)
<i>Bortézomib</i>	9 (17,0)	11 (23,4)
<i>Carfilzomib</i>	1 (1,9)	2 (4,3)
Immunomodulateurs	42 (79,2)	39 (83,0)
<i>Lénalidomide</i>	23 (43,4)	19 (40,4)
<i>Pomalidomide</i>	21 (39,6)	24 (51,1)
Anthracyclines	7 (13,2)	3 (6,4)
Corticostéroïdes	44 (83,0)	38 (80,9)
Anticorps monoclonaux	29 (54,7)	11 (23,4)
<i>Daratumumab</i>	25 (47,2)	10 (21,3)

### 8.1.2 Etudes de comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni un rapport incluant plusieurs comparaisons indirectes (rapport non publié) qui ont eu pour objectif de comparer l'efficacité du protocole Isa-Kd par rapport à d'autres protocoles pouvant être utilisés en 2ème ligne et plus dans le traitement du myélome multiple. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide d'une méta-analyse en réseau ou d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (*matched adjusted indirect comparison*, MAIC) selon les situations. Trois critères de jugement ont été retenus : la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse globale.

L'approche méthodologique a consisté en trois étapes :

- une revue systématique de la littérature réalisée en juin 2020 qui a identifié 18 études prospectives contrôlées randomisées chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement. Au total, 10 traitements ont été identifiés, en sus du

protocole Isa-Kd : carfilzomib plus dexaméthasone (Kd), bortézomib plus dexaméthasone (Vd), bortézomib plus pomalidomide plus dexaméthasone (VPd), cyclophosphamide plus Kd (CKd), cyclophosphamide plus Rd (CRd), cyclophosphamide plus Vd (CVd), daratumumab plus Kd (DaraKd), daratumumab + Vd (DaraVd), elotuzumab plus Vd (EloVd) et panobinostat plus Vd (PanVd).

- la réalisation d'une méta-analyse en réseaux avec comparateur commun Vd à partir de modèles à effets fixes afin de comparer l'efficacité indirecte du protocole Isa-Kd par rapport aux traitements de 2ème ligne et plus en termes de survie sans progression et de survie globale. Pour les critères censurés, les rapports des fonctions de risque instantané d'événement (hazard ratio, HR) de chaque étude, ont été analysés sur une échelle logarithmique par un modèle linéaire ; des modèles non linéaires avec différentes fractions de polynômes ont été secondairement utilisés en analyse de sensibilité, pour tenir compte d'effets possiblement dépendant du temps. Les données censurées individuelles ont été reconstruites à partir des courbes de Kaplan Meier publiées une fois digitalisées.

- la réalisation d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) avec appariement par score de propension qui a comparé le protocole Isa-Kd aux protocoles Dara-Rd et K-Rd.

### Méta-analyse en réseau

Dix études randomisées contrôlées ont été sélectionnées pour la méta-analyse en réseau, sur la base de la revue systématique de la littérature. Le réseau a été construit autour du comparateur commun Vd.

Avec le modèle linéaire généralisé, les résultats suggèrent une différence statistiquement significative en faveur du protocole Isa-Kd par rapport aux protocoles Kd, VPd, PanVd, EloVd et Vd en termes de survie sans progression, ainsi qu'une absence de différence statistiquement significative par rapport aux protocoles DaraVd et DaraKd. Les comparaisons en termes de survie globale sont incertaines compte-tenu des durées de suivi différentes et de l'immaturation des résultats en survie globale pour certaines études (notamment pour le protocole Isa-Kd), mais suggèrent une absence de différence statistiquement significative entre les traitements comparés.

Concernant la méta-analyse en réseau, les réserves suivantes sont émises :

- seules les données agrégées des études étaient disponibles pour inclure les différents traitements comparateurs,
- le réseau n'est pas étoffé et repose sur une étude par paire de traitements comparés,
- absence d'hétérogénéité et vérification de l'hypothèse de transitivité du réseau : aucune discussion quant aux hypothèses sous-jacentes n'est fournie ni même évoquée. Cependant on peut noter une grande hétérogénéité concernant : les durées de suivi des patients, les durées des traitements, les caractéristiques des patients, notamment en termes de nombre de traitements antérieurs reçus et d'antécédents de traitements par des IP et des IMiD, et de la maladie à l'inclusion (stade par exemple),
- la mesure du critère de jugement de SSP a différé entre les études (par exemple investigateur versus comité de relecture indépendant, la définition de la SSP n'était pas disponible pour certaines études),
- aucune comparaison des traitements en termes de qualité de vie ou de tolérance n'est disponible,
- compte-tenu du réseau présenté, il aurait peut-être été plus judicieux d'utiliser le Kd comme comparateur commun puis de situer l'effet de l'IsaKd (versus Kd) par rapport à celui des autres options thérapeutiques.

Au total, les méta-analyses en réseau présentées pour les comparaisons avec IsaKd ne sont pas toutes en faveur de cette association, notamment aucune des 7 comparaisons utilisées ne montre un bénéfice de IsaKd en termes de survie globale et une seule en termes de réponse. Quoiqu'il en soit, ces méta-analyses ont été analysées par des modèles à effets fixes, ignorant l'hétérogénéité des essais, avec des différences observées entre les essais comparés, conduits en outre dans des régions différentes du globe, ce qui soulève une interrogation quant au respect de l'hypothèse de transitivité nécessaire à la validité de ses résultats. Leurs résultats sont à interpréter avec précaution.

### Comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) non ancrée

Le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte du protocole Isa-Kd par rapport aux protocoles suivants incluant du lénalidomide et de la dexaméthasone, dont les études pivotales correspondantes ne pouvaient pas être incluses dans la méta-analyse en réseau en l'absence de comparateur commun :

- DARZALEX (daratumumab), REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone (**Dara-Rd**) ;
- KYPROLIS (carfilzomib), REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone (**K-Rd**) ;
- REVLIMID (lénalidomide) et dexaméthasone (**Rd**).

Les données d'efficacité avec le protocole Isa-Kd sont issues de l'étude IKEMA (données individuelles). Les données d'efficacité avec le protocole Dara-Rd sont issues de l'étude de phase III randomisée POLLUX évaluant Dara-Rd versus Rd<sup>32</sup> (données agrégées publiées). Les données d'efficacité avec le protocole K-Rd sont issues de l'étude de phase III randomisée ASPIRE évaluant K-Rd versus Rd<sup>33</sup> (données agrégées publiées). Le critère de jugement principal pour ces comparaisons a été la survie sans progression.

La comparaison indirecte du protocole Isa-Kd avec le protocole Dara-Rd a été ajustée sur 10 facteurs pronostiques retenus par le laboratoire (choix des critères interne au laboratoire, non justifié par une revue de la littérature) : ISS, âge, statut ECOG, exposition à un IP, exposition au lénalidomide, exposition à un IMiD, réfractaire à un IP, réfractaire à un IMiD, nombre de traitements antérieurs reçus et statut du risque cytogénétique.

La comparaison indirecte du protocole Isa-Kd avec le protocole K-Rd a été ajustée sur 8 facteurs pronostiques retenus par le laboratoire (choix des critères interne au laboratoire, non justifié par une revue de la littérature) : ISS, âge, statut ECOG, beta-2 microglobuline  $\geq 2,5$  mg/ml, réfractaire à un IP, réfractaire à un IMiD, réfractaire à un IP et à un IMiD et nombre de traitements antérieurs reçus.

Les comparaisons ont été réalisées dans des sous-groupes de patients de l'étude IKEMA, en raison de différences importantes en termes de critères d'inclusion dans les études IKEMA, ASPIRE et POLLUX :

- **Comparaison Isa-Kd versus Dara-Rd : dans le sous-groupe de patients de l'étude IKEMA non réfractaires au lénalidomide** (plus une restriction sur 3 autres critères biologiques à l'inclusion dans l'étude : clairance de la créatinine  $\geq 30$  ml/min, taux d'hémoglobine  $> 7,5$  g/dl, numération plaquettaire  $> 75 \times 10^9/l$ ) **soit 63% (112/179) des patients du groupe Isa-Kd** (correspond à la population de l'étude POLLUX selon les critères d'inclusion). Par ailleurs, après « matching », la taille effective de l'échantillon de patients issus de l'étude IKEMA n'était plus que de 66/179 patients (soit **37%** des patients du groupe Isa-Kd).
- **Comparaison Isa-Kd versus K-Rd : dans le sous-groupe de patients de l'étude IKEMA n'ayant pas progressé précédemment sous bortézomib** (plus une restriction sur 4 autres critères à l'inclusion dans l'étude : clairance de la créatinine  $\geq 50$  ml/min, taux d'hémoglobine  $> 8$  g/dl, bilirubinémie  $\leq 2$  mg/dl, absence de neuropathies périphériques de grade 3 ou 4 à l'inclusion) **soit 68% (122/179 patients) des patients du groupe Isa-Kd** (correspond à la population de l'étude ASPIRE selon les critères d'inclusion). Par ailleurs, après « matching », la taille effective d'échantillon de patients issus de l'étude IKEMA n'était plus que de 59/179 patients (soit **33%** des patients du groupe Isa-Kd).

Les résultats suggèrent une différence statistiquement significative en faveur du protocole Isa-Kd par rapport aux protocoles Dara-Rd et K-Rd en termes de survie sans progression. A noter que les résultats en termes de survie globale ont également été comparés, suggérant une absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale (avec cependant une immaturité

<sup>32</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour DARZALEX en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>33</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour KYPROLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

des données de survie globale dans l'étude IKEMA). Cependant ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet du protocole Isa-Kd par rapport aux protocoles Dara-Rd et K-Rd, même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching), en raison :

- D'une taille d'échantillons effective réduite après appariement, entraînant une faible précision des estimations ;
- Des incertitudes quant à une répartition identique des variables pronostiques et prédictives connues ou inconnues entre les études pouvant être à l'origine d'une hétérogénéité des effets thérapeutiques (certains facteurs de confusion pouvant être non observés ou non mesurables ou aucun ajustement n'a été effectué). Dans le cas de MAIC non ancrées, il est nécessaire de disposer d'estimation précise de l'effet étudié, avec ajustement sur tous les facteurs pronostiques, pour éviter tout biais de confusion résiduel lié à des différences non observées. Le laboratoire a sélectionné des facteurs de confusion potentiels mais n'a pas justifié ses choix. Le fait que les facteurs dits de confusion potentiels ne soient pas identiques dans toutes les MAIC (par exemple, la beta 2 microglobuline ou le risque cytogénétique) peut poser question quant à l'hypothèse d'absence de facteurs de confusion non mesurés d'autant qu'il persiste parfois de larges différences sur ces facteurs. Il serait important de connaître la force pronostique des variables pour lesquelles aucun ajustement n'a été effectué, pour quantifier le biais résiduel potentiel lié à l'absence de leur prise en compte ;
- aucune mise en perspective des données de tolérance ou de qualité de vie n'a été considérée.

Au total, ces comparaisons indirectes non ancrées sont sources de biais liés à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction non mesurés ou avec déséquilibres résiduels, basées sur un nombre d'essais limité (ici, un par comparateur) et de petits effectifs (taille d'échantillons effective faible), rendant les résultats peu robustes. Elles sont pour ces raisons de faible niveau de preuve et ne permettent pas de tirer de conclusions quant à l'apport du protocole Isa-Kd dans la stratégie thérapeutique par rapport aux protocoles Dara-Rd et K-Rd, trithérapies pouvant être utilisées en 2ème ligne et plus.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude IKEMA dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : deux questionnaires spécifiques dont un spécifique du myélome multiple (EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-MY20) et un questionnaire générique (EQ-5D-5L). De plus l'étude IKEMA a été réalisée en ouvert. En raison des limites méthodologiques que constituent l'étude en ouvert et l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha pour l'évaluation de la qualité de vie, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude clinique de phase 3 IKEMA

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse intermédiaire du 07/02/2020, après un suivi médian de 20,7 mois. Au total, au 07/02/2020, 299 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n = 177 patients du groupe Isa-Kd et n = 122 patients du groupe Kd).

La durée médiane d'exposition au traitement dans le groupe Isa-Kd a été de 80 semaines et dans le groupe Kd de 61,4 semaines.

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97,2% (172/177) des patients dans le groupe Isa-Kd et 95,9% (117/122) des patients dans le groupe Kd. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 15\%$ ) lors du traitement par Isa-Kd ont été par rapport à Kd : les réactions à la perfusion (44,6% vs 3,3%), l'hypertension (36,7% vs 31,1%), les infections des voies respiratoires supérieures (36,2% vs 23,8%), les diarrhées (36,2% vs 28,7%), la fatigue (28,2% vs

18,9%), la dyspnée (27,7% vs 21,3%), les pneumonies (23,7% vs 19,7%), les insomnies (23,7% vs 23,0%), les bronchites (22,6% vs 12,3%), les dorsalgies (22,0% vs 20,5%), les nausées (15,8% vs 16,4%) et les vomissements (15,3% vs 9,0%).

L'incidence des EI de grade  $\geq 3$  a été de 76,8% dans le groupe Isa-Kd et 67,2% dans le groupe Kd. En particulier les EI de grade  $\geq 3$  suivants ont été rapportés le plus fréquemment : hypertension (20,3% vs 19,7%) et pneumonie (16,4% dans le groupe Isa-Kd vs 12,3% dans le groupe Kd). L'incidence des EI graves a été de 59,3% dans le groupe Isa-Kd et 57,4% dans le groupe Kd, dont des infections chez 37,9% des patients du groupe Isa-Kd vs 30,3% des patients du groupe Kd.

L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 8,5% dans le groupe Isa-Kd par rapport à 13,9% dans le groupe Kd. L'incidence des réductions de dose d'isatuximab suite à la survenue d'un EI a été de 53,1%, principalement en raison d'une infection respiratoire (pour 10,7% des patients).

Au total 18 décès ont été rapportés au cours de l'étude en dehors d'un contexte de progression de la maladie : 12 décès dans le groupe Isa-Kd (6,8% des patients) dont 6 décès associés à un EI et 6 décès dans le groupe Kd (4,9% des patients) dont 2 associés à un EI. Dans le groupe Isa-Kd, les EI ayant entraîné un décès étaient une pneumonie (2 patients), une pneumonie atypique (1 patient, considéré comme lié au traitement par les investigateurs), une pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (1 patient, considéré comme lié au traitement par les investigateurs), une insuffisance cardiaque (1 patient) et une insuffisance cardiaque associée à une insuffisance rénale aiguë (1 patient). Dans le groupe Kd, les EI ayant entraîné un décès étaient un infarctus aigu du myocarde (1 patient) et une pneumonie avec choc septique (1 patient).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- **Réactions à la perfusion** : au moins une réaction à la perfusion a été rapportée chez 45,8% des patients du groupe Isa-Kd (majoritairement de grade 1 ou 2) versus 3,3% des patients dans le groupe Kd. Dans l'étude IKEMA, les réactions liées à la perfusion sont apparues le jour de la perfusion pour 99,2 % des épisodes (dans le groupe Isa-Kd). Les symptômes des réactions à la perfusion les plus fréquemment rapportés dans le groupe Isa-Kd ont été la toux (11,3%), la dyspnée (10,2%) et la congestion nasale (10,2%).
- **Hypersensibilité et syndrome de relargage des cytokines** : une hypersensibilité (réaction à la perfusion ou rash) a été rapportée chez 52% des patients et un syndrome de relargage des cytokines chez 0,6% des patients du groupe Isa-Kd (dont aucun de grade  $\geq 3$ ), dans les 24 heures suivant la perfusion d'isatuximab.
- **Neutropénies** : dans le groupe Isa-Kd, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée comme EI chez 19,2% des patients (versus 7,4% dans le groupe Kd) et une neutropénie fébrile de grade  $\geq 3$  a été rapportée chez 1,1% des patients (versus aucune dans le groupe Kd). Une infection neutropénique de grade  $\geq 3$  a été rapportée chez 0,6% des patients du groupe Isa-Kd (versus aucune dans le groupe Kd).
- **Syndrome de lyse tumorale** : un cas de syndrome de lyse tumorale a été rapporté dans chaque groupe, qui s'est résolu et a été considéré comme non lié au traitement par les investigateurs.
- **Seconds cancers primitifs** : Au total, 7,3% des patients du groupe Isa-Kd et 4,9% des patients du groupe Kd ont eu des seconds cancers primitifs. Les seconds cancers primitifs les plus fréquents étaient des cancers cutanés (5,1% dans le groupe Isa-Kd et 2,5% dans le groupe Kd) et des tumeurs solides non cutanées (2,8% dans le groupe Isa-Kd et 3,3% dans le groupe Kd).

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de SARCLISA (isatuximab) (version 0.5 du 13 mars 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Interférences avec le test indirect à l'antiglobuline (Test de Coombs indirect) et les potentielles conséquences cliniques pour le patient (saignement dû à un délai de transfusion, hémolyse liée à la transfusion)
<b>Risques importants potentiels</b>	- Réactivation virale
<b>Informations manquantes</b>	- Aucune

A noter que des cas de réactivation du virus de l'hépatite B dont certains d'issue fatale ont été rapportés chez les patients traités par DARZALEX (daratumumab) et également chez des patients traités par IMNOVID (pomalidomide). A ce jour le risque de réactivation virale ne figure pas dans le RCP de SARCLISA (isatuximab) mais est mentionné dans le PGR comme risque important potentiel.

Des activités additionnelles de pharmacovigilance ont été mises en place en lien avec le risque d'interférences avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) :

- Etude TED16414 : Étude de phase 1b/2 pour évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité d'isatuximab chez les patients en attente d'une transplantation rénale (le protocole a inclus l'obligation de réaliser un test de Coombs indirect au screening et au cycle 2, un amendement est prévu pour suivre le risque d'interférence jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement par isatuximab).

Ainsi que des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) :

- brochure à l'attention des professionnels de santé prescripteurs de SARCLISA (isatuximab) et des établissements de transfusion sanguine, pour sensibiliser sur le risque d'interférence avec le test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect) et ses éventuelles conséquences cliniques pour le patient et fournir des conseils sur la façon de le gérer et renforcer la communication entre les professionnels de santé (hématologues, oncologues), les établissements de transfusion sanguine, les laboratoires et les patients ainsi que partager des informations fiables et rapides ;
- carte d'alerte distribuée aux patients au moment de la prescription initiale.

Une étude non interventionnelle PASS est prévue afin d'évaluer l'efficacité des MARR.

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR couvre la période du 2 mars 2020 au 1 septembre 2020. Sur la base de ce premier PSUR aucun nouveau signal n'a été confirmé et aucun signal n'est en cours d'évaluation.

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

##### *Réactions liées à la perfusion (RLP)*

Des réactions liées à la perfusion, pour la plupart légères ou modérées, ont été observées chez 38,2 % des patients traités par SARCLISA dans l'étude ICARIA-MM et chez 45,8 % des patients traités par Isa-Kd dans l'étude IKEMA. Dans l'étude ICARIA-MM, toutes les réactions liées à la perfusion sont apparues au cours de la première perfusion de SARCLISA, et se sont résolues le jour même pour 98% des perfusions. Les symptômes les plus fréquents de RLP comprenaient dyspnée, toux,

frissons et nausées. Les signes et symptômes sévères les plus fréquents incluaient hypertension, dyspnée et bronchospasme.

Dans l'étude IKEMA, les réactions liées à la perfusion sont apparues le jour de la perfusion pour 99,2 % des épisodes. Chez les patients traités par Isa-Kd, 94,4 % de ceux ayant présenté une RLP l'ont présentée au cours du premier cycle de traitement. Toutes les réactions liées à la perfusion se sont résolues. Les symptômes les plus fréquents de réaction liée à la perfusion comprenaient toux, dyspnée, congestion nasale, vomissements et nausées. Les signes et les symptômes sévères les plus fréquents incluaient hypertension et dyspnée.

Pour diminuer les risques et la gravité des réactions liées à la perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par paracétamol, diphénhydramine ou équivalent avant la perfusion de SARCLISA ; la dexaméthasone doit être utilisée à la fois en tant que prémédication et comme traitement anti-myélome. Les signes vitaux doivent être fréquemment surveillés pendant toute la durée de la perfusion de SARCLISA. Lorsque nécessaire, interrompre la perfusion de SARCLISA et apporter des mesures médicales et de soutien adaptées. En cas de non amélioration des symptômes à un grade  $\leq 1$  après l'interruption de la perfusion de SARCLISA, de persistance ou d'aggravation malgré l'utilisation de médicaments adaptés, de nécessité d'hospitalisation ou de menace du pronostic vital, arrêter le traitement par SARCLISA de manière définitive et mettre en place une prise en charge adaptée.

### *Neutropénie*

Chez les patients traités par Isa-Pd, des cas de neutropénie ont été signalés comme des anomalies biologiques chez 96,1 % des patients et comme des effets indésirables (1) chez 46,7 % des patients, avec des cas de neutropénie de grade 3-4 signalés comme des anomalies biologiques chez 84,9 % des patients et comme des effets indésirables chez 45,4 % des patients. Des complications neutropéniques ont été observées chez 30,3 % des patients, dont 11,8 % de neutropénies fébriles et 25,0 % d'infections neutropéniques. Chez les patients traités par Isa-Kd, des cas de neutropénie ont été signalés comme des anomalies biologiques chez 54,8 % des patients et comme des effets indésirables (1) chez 4,5 % des patients, avec des cas de neutropénie de grade 3-4 signalés comme des anomalies biologiques chez 19,2 % des patients (dont 17,5 % de grade 3 et 1,7 % de grade 4) et comme des effets indésirables chez 4,0 % des patients. Des complications neutropéniques ont été observées chez 2,8 % des patients, dont 1,1 % de neutropénies fébriles et 1,7 % d'infections neutropéniques.

La numération formule sanguine doit être surveillée périodiquement pendant le traitement. Les patients atteints de neutropénie doivent faire l'objet d'une surveillance de tout signe d'infection. Aucune diminution de la dose de SARCLISA n'est recommandée. Il convient d'envisager des reports de doses de SARCLISA et l'utilisation de facteurs de croissance (par ex., G-CSF) pour diminuer le risque de neutropénie.

(1) Les valeurs hématologiques de laboratoire étaient enregistrées comme effets indésirables seulement si elles conduisaient à un arrêt de traitement et/ou une modification de la dose et/ou remplissaient un critère de gravité.

### *Infection*

Une incidence plus élevée d'infections, y compris des infections de grade  $\geq 3$ , principalement des pneumonies, des infections des voies aériennes supérieures et des bronchites, a été observée avec SARCLISA. Les patients recevant SARCLISA doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'infection et un traitement standard approprié doit être instauré. Une prophylaxie antibiotique, antifongique et antivirale peut être envisagée pendant le traitement.

### *Cancers secondaires*

Dans l'étude ICARIA-MM, des cancers secondaires ont été rapportés chez 6 patients (3,9 %) traités par Isa-Pd et chez 1 patient (0,7 %) traité par Pd, et comprenaient un cancer de la peau chez 4 patients traités par Isa-Pd et chez 1 patient traité par Pd. Les patients ont poursuivi le traitement après résection du cancer de la peau.

Dans l'étude IKEMA, des cancers secondaires ont été rapportés chez 13 patients (7,3 %) traités par Isa-Kd et chez 6 patients (4,9 %) traités par Kd. Les cancers secondaires étaient des cancers de la peau chez 9 patients (5,1 %) traités par Isa-Kd et chez 3 patients (2,5 %) traités par Kd, et étaient

des tumeurs solides autres que le cancer de la peau chez 5 patients (2,8 %) traités par Isa-Kd et chez 4 patients (3,3 %) traités par Kd. Un patient (0,6 %) du groupe Isa-Kd et un patient (0,8 %) du groupe Kd présentaient à la fois un cancer de la peau et des tumeurs solides autres que le cancer de la peau (voir rubrique 4.8). Les patients atteints d'un cancer de la peau ont poursuivi le traitement après résection du cancer de la peau. Des tumeurs solides autres que le cancer de la peau ont été diagnostiquées dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement chez 3 patients (1,7 %) traités par Isa-Kd et chez 2 patients (1,6 %) traités par Kd.

L'incidence globale des cancers secondaires chez tous les patients exposés au SARCLISA est de 3 %. Les médecins doivent soigneusement évaluer les patients avant et pendant le traitement conformément aux directives de l'IMWG (International Myeloma Working Group) pour la survenue d'un cancer secondaire et initier le traitement indiqué.

#### *Interférence avec les tests sérologiques (test indirect à l'antiglobuline)*

SARCLISA se lie au CD38 sur les globules rouges (GR) et peut entraîner un faux positif au test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect). Afin d'éviter d'éventuels problèmes avec la transfusion de GR, chez les patients traités par SARCLISA, le groupe sanguin doit être déterminé et des tests de dépistage effectués avant la première perfusion. Le phénotypage peut être envisagé avant de commencer le traitement par SARCLISA selon la pratique locale. Si le traitement par SARCLISA a déjà commencé, le centre de transfusion sanguine doit être informé. Les patients doivent être surveillés pour prévenir le risque théorique d'hémolyse. Si une transfusion d'urgence est nécessaire, des concentrés de globules rouges ABO/RhD compatibles, sans épreuve directe de compatibilité, peuvent être administrés, conformément aux pratiques locales des établissements de transfusion sanguine. Il n'existe actuellement aucune information disponible concernant la durée de l'interférence avec le test indirect de Coombs après la dernière perfusion de SARCLISA. Selon les données relatives à la demi-vie d'isatuximab, il est anticipé qu'un test indirect de Coombs positif médié par isatuximab puisse persister environ 6 mois après la dernière perfusion. »

## **08.4** Données d'utilisation

SARCLISA (isatuximab) a été disponible en ATU nominative à partir du 29 juillet 2019, puis en ATU de cohorte entre le 23 décembre 2019 et le 1er septembre 2020 dans l'indication « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement », similaire à celle octroyée par l'AMM.

Le premier rapport intermédiaire des données issues de l'ATU de cohorte de SARCLISA (isatuximab), en date du 11/06/2020, couvre la période du 30 mars 2020 (1<sup>er</sup> patient inclus au titre de l'ATU de cohorte) au 15 mai 2020. Ce rapport a déjà été examiné par la Commission de la Transparence dans son avis du 18 novembre 2020 relatif à l'inscription de SARCLISA (isatuximab) dans une première indication de l'AMM et contenait uniquement les caractéristiques des patients inclus, ainsi que des données de tolérance et aucun résultat d'efficacité n'était disponible pour les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte. Aucune donnée actualisée recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte n'a été déposée par le laboratoire pour la présente demande d'inscription, qui concerne SARCLISA (isatuximab) utilisé dans le cadre d'une autre association.

## **08.5** Résumé & discussion

SARCLISA (isatuximab) a obtenu le 15/04/2021 une AMM dans une extension d'indication en association à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (protocole Isa-Kd) pour le traitement des patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus). Selon le RCP, la posologie initiale de SARCLISA (isatuximab) est 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse de façon hebdomadaire le cycle 1 et toutes les 2 semaines les cycles 2 et suivants. La posologie des autres médicaments administrés en association avec SARCLISA (isatuximab) dans cette indication, à savoir KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone, doit suivre celle indiquée dans les RCPs respectifs de ces médicaments.

La demande de prise en charge de SARCLISA (isatuximab) repose sur l'étude IKEMA, étude clinique de phase 3, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 302 patients en rechute et/ou réfractaires, ayant reçu une à trois lignes de traitement antérieures. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de l'association isatuximab plus carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd) en termes de survie sans progression (SSP) par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Kd).

#### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 302 patients ont été randomisés dans l'étude (179 dans le groupe Isa-Kd et 123 dans le groupe Kd). Dans l'étude IKEMA, les patients étaient âgés de 64,0 ans en médiane, avec un score ISS à l'inclusion de I ou II pour 84,1% d'entre eux. Près de 44,4% des patients avaient reçu une seule ligne de traitement antérieure. Environ 90% des patients avaient reçu un inhibiteur du protéasome (et 33,1% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un IP, dont 30,1% à un traitement antérieur incluant du bortézomib) et 78,1% des patients avaient reçu un immunomodulateur (et 45% étaient réfractaires à un traitement antérieur incluant un immunomodulateur, dont 32,8% à un traitement antérieur incluant du lénalidomide). Environ 20% des patients étaient réfractaires à la fois à un IP et à un IMiD. De plus, 61,3% des patients ont reçu au moins une greffe et 13,9% des patients ont reçu au moins deux greffes. Les patients n'avaient pas reçu d'anticorps anti-CD38 dans une ligne de traitement antérieure, excepté pour 1 patient dans le groupe Isa-Kd (à noter que les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 ne pouvaient pas être inclus dans l'étude).

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, avec un suivi médian de 20,7 mois, la médiane de SSP évaluée par un comité indépendant en aveugle a été non atteinte dans le groupe Isa-Kd (IC95% [non estimable – non estimable]) et de 19,15 mois dans le groupe Kd (IC95% [15,77 – non estimable]) (HR = 0,531 ; IC99 % [0,318 - 0,889] ; p = 0,0007 inférieur au seuil de risque alpha de 0,005 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique lors de l'analyse intermédiaire, différence statistiquement significative). Comme pré-spécifié au protocole, cette analyse a été considérée comme l'analyse principale pour la SSP.

Plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés ont également été évalués lors de l'analyse intermédiaire dans cette étude. Cependant, en l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour le premier critère testé dans la hiérarchie (taux de réponse globale), les résultats sur les critères suivants dans la hiérarchie sont purement exploratoires. A titre indicatif, le taux de réponse globale a été de 86,6% (IC95% [80,7 ; 91,2]) dans le groupe Isa-Kd versus 82,9% (IC95% [75,1 ; 89,1]) dans le groupe Kd (différence non statistiquement significative).

La survie globale (SG) était un critère de jugement secondaire hiérarchisé, cependant il était prévu. dans le protocole que l'analyse finale de la SG soit réalisée 3 ans après l'analyse principale de la SSP.

Les données de qualité de vie des patients dans l'étude IKEMA étaient uniquement exploratoires.

Le laboratoire a de plus réalisé des comparaisons indirectes du protocole Isa-Kd par rapport aux autres protocoles pouvant être utilisés en 2ème ligne et plus, via une méta-analyse en réseau et des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC).

En raison des limites inhérentes à ces comparaisons indirectes, les résultats ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve et sont à interpréter avec précaution quant à l'efficacité et la place dans la stratégie thérapeutique du protocole Isa-Kd par rapport aux autres protocoles pouvant être utilisés en 2ème ligne et plus, en particulier :

- pour les comparaisons indirectes ajustées non ancrées : le biais potentiel lié à la non prise en compte de facteurs de confusion ou d'interaction non mesurés ou avec déséquilibres résiduels, avec une taille d'échantillons effective faible,
- pour la méta-analyse en réseau : l'utilisation de modèles à effets fixes, ignorant l'hétérogénéité des essais, avec des différences observées entre les essais comparés, ce qui soulève une interrogation quant au respect de l'hypothèse de transitivité nécessaire à la validité de ses résultats.

## ► Tolérance

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97,2% (172/177) des patients dans le groupe Isa-Kd et 95,9% (117/122) des patients dans le groupe Kd. Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 15\%$ ) lors du traitement par Isa-Kd ont été par rapport à Kd : les réactions à la perfusion (44,6% vs 3,3%), l'hypertension (36,7% vs 31,1%), les infections des voies respiratoires supérieures (36,2% vs 23,8%), les diarrhées (36,2% vs 28,7%), la fatigue (28,2% vs 18,9%), la dyspnée (27,7% vs 21,3%), les pneumonies (23,7% vs 19,7%), les insomnies (23,7% vs 23,0%), les bronchites (22,6% vs 12,3%), les dorsalgies (22,0% vs 20,5%), les nausées (15,8% vs 16,4%) et les vomissements (15,3% vs 9,0%).

L'incidence des EI de grade  $\geq 3$  a été de 76,8% dans le groupe Isa-Kd et 67,2% dans le groupe Kd.

L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 8,5% dans le groupe Isa-Kd par rapport à 13,9% dans le groupe Kd.

Au total 8 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI survenu pendant le traitement : 6 décès dans le groupe Isa-Kd et 2 décès dans le groupe Kd.

Parmi les EI particuliers :

- Les réactions à la perfusion : au moins une réaction à la perfusion a été rapportée chez 45,8% des patients du groupe Isa-Kd (majoritairement de grade 1 ou 2) versus 3,3% des patients dans le groupe Kd.
- Les neutropénies : dans le groupe Isa-Kd, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été rapportée comme EI chez 19,2% des patients (versus 7,4% dans le groupe Kd) et une neutropénie fébrile de grade  $\geq 3$  a été rapportée chez 1,1% des patients (versus aucune dans le groupe Kd).
- Les cancers secondaires : dans l'étude IKEMA, des cancers secondaires ont été rapportés chez 13 patients (7,3 %) traités par Isa-Kd et chez 6 patients (4,9 %) traités par Kd. A noter que le risque de cancers secondaires dans l'étude IKEMA a été plus élevé que celui précédemment observé avec isatuximab en association au pomalidomide (3,3% dans l'étude ICARIA-MM). Selon l'EPAR SARCLISA, l'incidence des cancers secondaires chez les patients traités pour un myélome multiple serait comprise entre 1,7 et 6,6% (absence de source référencée dans l'EPAR cependant). **Le risque de cancers secondaires fait l'objet d'une surveillance à travers la pharmacovigilance de routine et les PSURs.**

Il est rappelé que la toxicité cardiaque est un risque important identifié avec le carfilzomib (insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et arrêt cardiaque), en particulier chez les patients de 75 ans et plus. La toxicité cardiaque ne semble pas augmentée avec l'ajout de l'isatuximab dans la population de tolérance (cf. EPAR SARCLISA).

## ► Discussion

L'étude IKEMA a permis de démontrer la supériorité de l'association de SARCLISA (isatuximab) à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (protocole Isa-Kd) par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Kd), en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant en aveugle, dans l'étude en ouvert IKEMA, avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale.

Le choix de ce comparateur, pertinent à la date de la réalisation de l'étude, permet uniquement, prenant compte les limites décrites ci-après, de positionner le protocole Isa-Kd par rapport au protocole Kd et de déterminer l'apport de SARCLISA (isatuximab) en association au protocole Kd par rapport à Kd seul.

S'agissant de l'évaluation du protocole Isa-Kd par rapport au protocole Kd dans l'étude IKEMA, la portée des résultats est limitée par les éléments suivants :

- l'hétérogénéité de la population en termes de nombres de lignes antérieures de traitement reçues (1 à 3).
- l'absence d'analyse de la survie globale disponible dans l'attente de l'analyse finale qui sera réalisée 3 ans après l'analyse principale de la SSP ;

- les données de qualité de vie considérées comme non robustes (critère de jugement exploratoire, absence de double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque alpha).

La Commission souligne de plus le profil de tolérance spécifique du protocole Isa-Kd marqué notamment par des infections des voies respiratoires supérieures, une toxicité cardiaque (connue avec le carfilzomib) et des réactions liées à la perfusion.

Enfin, la place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, en particulier les protocoles incluant l'autre anti-CD38 DARZALEX (daratumumab) et un inhibiteur du protéasome, comme le protocole KdD (carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone) et le protocole DVd (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ou un immunomodulateur comme le protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) n'est pas connue.

Il est à noter que les anticorps anti-CD38, tels que le daratumumab, sont maintenant recommandés dès la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques, cependant il subsiste encore à ce jour une partie des patients n'ayant pas reçu d'anticorps anti-CD38 et susceptibles de recevoir un anticorps anti-CD38 dans une ligne ultérieure.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude IKEMA, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est également à ce jour pas démontré.

En conséquence, SARCLISA (isatuximab) en association au carfilzomib et à la dexaméthasone n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune étude n'est en cours ou prévue dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

### 8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
IMROZ	Isatuximab + VRd versus VRd chez les patients nouvellement diagnostiqués non éligibles à l'autogreffe	2022
GMMG	Isatuximab + VRd versus VRd chez les patients nouvellement diagnostiqués éligibles à l'autogreffe	2024
EMN	Isatuximab + KRd versus KRd chez les patients nouvellement diagnostiqués éligibles à l'autogreffe	2024

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Il est en effet établi que cette approche thérapeutique a significativement amélioré la durée de survie des patients âgés de moins de 65-70 ans<sup>34</sup>. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID

<sup>34</sup> Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008 ; 111 : 2521-6

(légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome (IP) (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>35,36,37</sup>.

Il n'existe pas de traitement standard d'une première rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie<sup>38</sup>. 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 du patient et des comorbidités.

Au cours de la dernière décennie, des médicaments ont été intégrés dans l'arsenal thérapeutique à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement tels que le daratumumab (DARZALEX), l'ixazomib (NINLARO), le carfilzomib (KYPROLIS) ou le pomalidomide (IMNOVID), en association au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et à la dexaméthasone<sup>39,40,41,42</sup>. L'IMWG recommande en première rechute de tenir compte du statut réfractaire ou non au légalidomide et de l'exposition préalable au daratumumab en première ligne<sup>43</sup>.

Ces médicaments utilisés en trithérapie ont démontré un gain en survie sans progression par rapport aux associations bortézomib/dexaméthasone (Vd) ou légalidomide/dexaméthasone (Rd).

KYPROLIS (carfilzomib) en association à Rd est à ce jour le seul traitement à avoir démontré un gain en survie globale (+7,9 mois) par rapport au protocole Rd administré seul. Par ailleurs, KYPROLIS (carfilzomib) en association à la dexaméthasone (bithérapie) a démontré un gain en survie sans progression (+9,3 mois) par rapport au protocole Vd<sup>44</sup>. Le protocole associant DARZALEX (daratumumab) à KYPROLIS (carfilzomib) et à la dexaméthasone (KdD) a récemment intégré la stratégie thérapeutique, avec une démonstration de supériorité de KdD en termes de survie sans progression par rapport à Kd<sup>45</sup>.

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<sup>46</sup>.

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

<sup>35</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole VTD.

<sup>36</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole Rd.

<sup>37</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour DARZALEX en association au protocole MPV.

<sup>38</sup> Société Française d'Hématologie. Référentiels 2009. Disponible sur le site :

<http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf> (consulté le 10/10/2020)

<sup>39</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour DARZALEX en association au légalidomide et à la dexaméthasone, ou au bortézomib et à la dexaméthasone, chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>40</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 5/07/2017 et du 21/02/2018 pour NINLARO en association avec le légalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>41</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 pour KYPROLIS en association avec le légalidomide et la dexaméthasone chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>42</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence pour IMNOVID en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le légalidomide.

<sup>43</sup> Moreau P, Kumar S, San Miguel J. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e105–18.

<sup>44</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24/01/2018 pour l'inscription de KYPROLIS en bithérapie, en association à la dexaméthasone seule dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>45</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 05/05/2021 pour KYPROLIS en association au daratumumab et à la dexaméthasone.

<sup>46</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020 pour IMNOVID en association à la dexaméthasone.

et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1<sup>ère</sup> ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures<sup>47,48</sup>.

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<sup>49</sup>.

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.

BLNREP (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<sup>50</sup>.

### **Place de SARCLISA (isatuximab) dans la stratégie thérapeutique :**

**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<sup>ème</sup> 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 DVd (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 recevant SARCLISA (isatuximab). La balance bénéfique/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.**

<sup>47</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22/11/2017 pour DARZALEX.

<sup>48</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019 pour DARZALEX.

<sup>49</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18/11/2020 pour SARCLISA.

<sup>50</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16/12/2020 pour BLNREP.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▶ SARCLISA (isatuximab) est un traitement spécifique du myélome multiple, ciblant le récepteur CD38, à visée curative. Il s'agit du deuxième représentant de la classe des anticorps monoclonaux anti-CD38 comportant aussi DARZALEX (daratumumab).
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important considérant les données disponibles, avec la démonstration d'un bénéfice en termes de survie sans progression de SARCLISA (isatuximab) plus carfilzomib et dexaméthasone (Isa-Kd) par rapport à Kd (différence absolue non quantifiable), sans démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale dans l'attente d'une analyse finale prévue au protocole.
- ▶ Il existe des alternatives chez les patients en rechute et/ou réfractaires ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure.
- ▶ 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 atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur. Néanmoins la place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, en particulier les protocoles incluant l'autre anti-CD38 DARZALEX (daratumumab) et un inhibiteur du protéasome, comme le protocole KdD (carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone) et le protocole DVd (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ou un immunomodulateur comme le protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone) n'est pas connue (cf. chapitre 09).

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, notamment en 1<sup>ère</sup> rechute,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie démontré à ce jour),
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins par rapport aux protocoles utilisés à partir de la 1<sup>ère</sup> rechute (pouvant inclure des traitements administrés par voie intraveineuse) malgré le fait que ce médicament soit administré par perfusion intraveineuse une fois toutes les 2 semaines,

SARCLISA (isatuximab) en association au carfilzomib et à la dexaméthasone n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SARCLISA (isatuximab) est important dans l'indication « 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 ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) à KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd) par rapport à l'association KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (Kd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale (HR = 0,531 ; IC99 % [0,318 - 0,889]), après un suivi médian de 20,7 mois,
- et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles,

mais :

- de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale,
- et de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,

la Commission considère que **SARCLISA (isatuximab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association KYPROLIS (carfilzomib) plus dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.**

## **010.3 Population cible**

La population cible de SARCLISA (isatuximab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone (Isa-Kd) est représentée par les patients ayant un myélome multiple et ayant reçu au moins un traitement antérieur (2<sup>ème</sup> ligne de traitement et plus). Selon une étude réalisée à partir des registres de cancers du réseau Francim, l'incidence nationale du myélome multiple est estimée à 5 442 patients en 2018.<sup>2</sup>

Le pourcentage de patients asymptomatiques relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 % et 20 %.<sup>51,52</sup> Par conséquent, l'incidence des patients nécessitant un traitement est estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

En considérant d'après une étude européenne<sup>53</sup> que le recours à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne concerne 60 à 70 % des patients traités, la population cible de SARCLISA (isatuximab) en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement peut être estimée entre 2 612 et 3 238 patients. Il existe aussi potentiellement des patients qui recevront le protocole Isa-Kd en troisième ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié.

La population cible de SARCLISA (isatuximab) en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP, est incluse dans la population cible de SARCLISA (isatuximab) en association à KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone (Isa-Kd).

**Au vu de ces éléments, la population cible incidente de SARCLISA (isatuximab), en association à KYPROLIS (carfilzomib) et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en 2<sup>ème</sup> ligne et plus est au maximum de 3 240 patients par an.**

<sup>51</sup> Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. *Amer Soc Hematol; Hematology* 2005:340-345.

<sup>52</sup> He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.

<sup>53</sup> Raab MS, Cavo M, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos MV, Schoen P, Yong K. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol.* 2016 Oct;175(1):66-76.

# 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

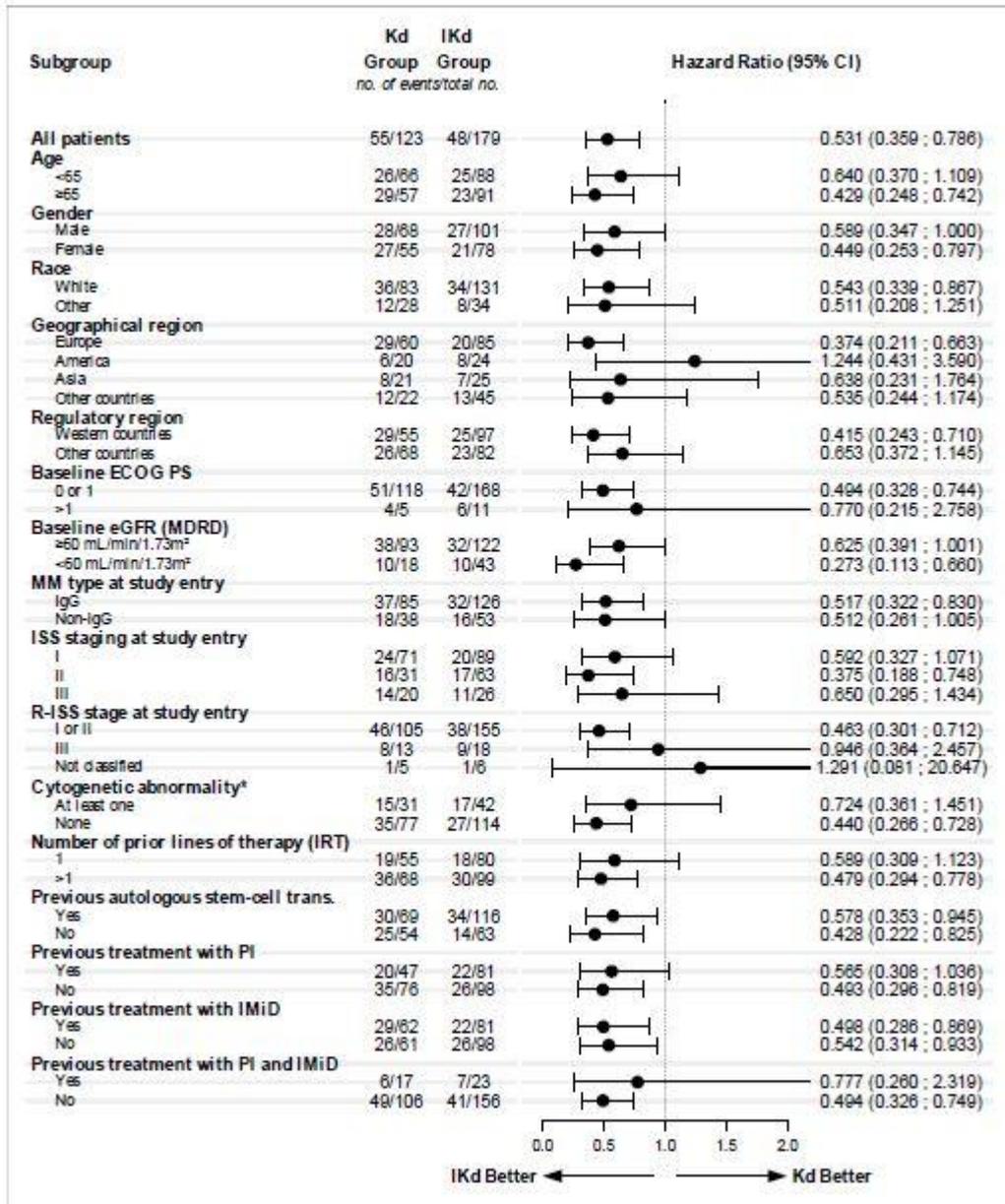
<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 23 avril 2021 Date d'examen : 06 octobre 2021 Date d'adoption : 20 octobre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 740 4 5)  <u>SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 25 ml (CIP : 34009 550 740 6 9)
<b>Demandeur</b>	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale : 30/05/2020 (procédure centralisée) Extension d'indication en date du 15/04/2021 en association au carfilzomib et à la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur (objet du présent avis) Plan de gestion des risques (PGR)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I ATU nominative à partir du 29 juillet 2019, puis ATU de cohorte entre le 23 décembre 2019 et le 1er septembre 2020. Médicament en réserve hospitalière (RH). Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou en hématologie ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
<b>Code ATC</b>	L01XC38

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## Annexe 1. Définition des types de réponses selon l'International Myeloma Working Group (2016)

Critères de réponse standard selon l'IMWG	Définition
Réponse complète stricte (RCs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse complète comme décrite ci-dessous</li> <li>- associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal</li> <li>- et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie</li> </ul>
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunofixation du sérum et des urines négative</li> <li>- et disparition de tout plasmocytome des tissus mous</li> <li>- et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme</li> </ul>
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse</li> <li>- ou réduction de <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines <math>&lt; 100</math> mg par 24 h</li> </ul>
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réduction <math>\geq 50</math> % de l'immunoglobuline monoclonale sérique</li> <li>- et réduction <math>\geq 90</math> % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou <math>&lt; 200</math> mg par 24 h</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction <math>\geq 50</math> % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale.</li> <li>- Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction <math>\geq 50</math> % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était <math>\geq 30</math> %.</li> <li>- En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de <math>\geq 50</math> % est nécessaire, si présents avant traitement.</li> </ul>
Maladie stable (MS)	Ne répond pas aux critères des RC, RCs, TBRP ou RP
Maladie en progression	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/100 mL)</li> <li>- immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg par 24 h)</li> <li>- pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100</math> mg/L)</li> <li>- pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants. Augmentation d'au moins 50% des plasmocytes circulants (minimum de 200 cellules/<math>\mu</math>l).</p>

Annexe 2. Analyses en sous-groupes de la SSP, population ITT, analyse du 07/02/2020 – étude IKEMA



**Annexe 3. Résultats de l'analyse des critères de jugements secondaires exploratoires – analyse intermédiaire du 07/02/2020 – étude IKEMA (population ITT)**

	<b>Groupe Kd</b>	<b>Groupe isatuximab + Kd</b>
<b>Durée de la réponse (DOR)</b>	<b>n = 102</b>	<b>n = 155</b>
Événements, n (%)	43 (42,2%)	33 (21,3%)
Médiane (mois) ; IC <sub>95%</sub>	NA ; [14,752 ; NA]	NA
HR ; IC <sub>95%</sub>	HR = 0,425 ; [0,269 ; 0,672]	
<b>Délai jusqu'à progression (TTP)</b>	<b>n = 123</b>	<b>n = 179</b>
Événements, n (%)	48 (39,0%)	40 (22,3%)
Médiane (mois) ; IC <sub>95%</sub>	20,27 ; [16,986 ; NA]	NA
HR ; IC <sub>95%</sub>	HR = 0,495 ; [0,324 ; 0,757]	
<b>Délai jusqu'à l'obtention de la première réponse (TT1R)</b>	<b>n = 123</b>	<b>n = 179</b>
Événements, n (%)	102 (82,9%)	155 (86,6%)
Médiane (mois) ; IC <sub>95%</sub>	1,12 ; [1,051 ; 1,183]	1,08 ; [1,051 ; 1,117]
HR ; IC <sub>95%</sub>	HR = 1,143 ; [0,888 ; 1,471]	
<b>Délai jusqu'à la meilleure réponse (TTBR)</b>	<b>n = 123</b>	<b>n = 179</b>
Événements, n (%)	102 (82,9%)	155 (86,6%)
Médiane (mois) ; IC <sub>95%</sub>	3,78 ; [2,858 à 4,172]	4,60 ; [3,811 à 5,257]
HR ; IC <sub>95%</sub>	HR = 0,955 ; [0,740 ; 1,233]	
<b>Survie sans progression 2 (SSP2)</b>	<b>n = 123</b>	<b>n = 179</b>
Événements, n (%)	35 (28,5%)	39 (21,8%)
Médiane (mois) ; IC <sub>95%</sub>	NA ; [23,097 ; NA]	NA
HR ; IC <sub>95%</sub>	HR = 0,772 ; [0,486 ; 1,228]	
<b>Réponse rénale complète (RC rénale)</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 25</b>
Événements, n (%)	4 (30,8%)	13 (52,0%)
<b>Réponse partielle rénale (RP rénale)</b>	<b>n = 0</b>	<b>n = 0</b>
Événements, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Réponse rénale mineure</b>	<b>n = 3</b>	<b>n = 4</b>
Événements, n (%)	1 (33,3%)	4 (100%)
<b>Réponse rénale complète durable</b>	<b>n = 13</b>	<b>n = 25</b>
Événements, n (%)	1 (7,7%)	8 (32,0%)