



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 NOVEMBRE 2020

isatuximab

SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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 lénelidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

A partir de la deuxième rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénelidomide), 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 deuxième 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. Enfin, DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

Place du médicament

Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Pd associant SARCLISA (isatuximab) à IMiNOVID (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.

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 2^{ème} rechute. En effet, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie est toujours une option chez les patients ayant reçu un IP et un immunomodulateur.

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.

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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps anti-CD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles, <p>mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <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>
ISP	SARCLISA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<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),</p>

	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 chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.
Population cible	La population cible de SARCLISA (isatuximab) peut être estimée au maximum à 1 800 patients par an.
Recommandations	<p>► Autres demandes</p> <p>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, sans disposer de SARCLISA (isatuximab). Cet avis tient compte de l'apport de SARCLISA (isatuximab) dans la stratégie thérapeutique.</p>

01 CONTEXTE

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

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 1^{er} 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.

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 2020¹).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée de SARCLISA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse (IV) en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone, conformément au calendrier présenté dans le Tableau 1.

Tableau 1. Schéma posologique de SARCLISA en association avec du pomalidomide et de la dexaméthasone

Cycles	Schéma posologique
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 la survenue d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. »

Cf. RCP pour plus de détails sur la posologie.

¹ DARZALEX 1800 mg, solution injectable par voie sous-cutanée. Avis de la Commission de la Transparence du 22/07/2020

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 peuvent 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 2018². Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen était de 2 700 par an.³

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 symptomatiques⁴ (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités^{5,6}.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} 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 ans⁷. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénelidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{8,9,10}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie¹¹. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib

² 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/>

³ 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

⁴ 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).

⁵ Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28 (Suppl 4):iv52-iv61.

⁶ National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2. 2020. Octobre 2019

⁷ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008; 111: 2521-6

⁸ DARZALEX en association au protocole VTD. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

⁹ DARZALEX en association au protocole Rd. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

¹⁰ DARZALEX en association au protocole MPV. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

¹¹ 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)

(NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

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 ultérieures¹². 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. Enfin, DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMID, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures^{13,14}.

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 après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) dispose depuis août 2020 d'une AMM 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 (en cours d'évaluation par la CT).

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 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. Disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

¹²IMNOVID en association à la dexaméthasone. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

¹³ DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017

¹⁴ DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 17 avril 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SARCLISA (isatuximab) sont les thérapeutiques utilisées chez les 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 (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
IMNOVID (pomalidomide) <i>Celgene</i>	Non	« IMNOVID est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple <u>en rechute et réfractaire</u> 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	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 	Oui (Coll.)

					<p>récente de la stratégie thérapeutique du myélome multiple,</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical partiellement couvert en troisième ligne avec l'intégration de nouveaux médicaments, <p>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.</p>	
<p>FARYDAK (panobinostat) Novartis Pharma</p>	Non	<p>« Farydak, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple <u>en rechute et/ou réfractaire</u> ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur. »</p>	13/04/2016	Modéré	<p>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.</p>	Non inscrit aux Coll.**
<p>DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag</p>	Oui	<p>« Darzalex est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple <u>en rechute et réfractaire</u>, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. »</p>	22/11/2017	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>la Commission considère que Darzalex en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>	Oui (Coll.)

* classe pharmaco-thérapeutique

** pris en charge par les Collectivités et rétrocéderable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale (vérifié en date du 19/10/2020)

La spécialité EMLICITI (élotuzumab), qui 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 (2^{ème} ligne de traitement et plus), a obtenu une extension d'indication le 23/08/2019 dans l'indication suivante : « 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. ». Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de SARCLISA (isatuximab), néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a jamais évalué dans aucune de ses indications.

A noter que 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^{15,16,17}. 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.

BLENREP (belantamab mafodotin) est indiqué 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 (AMM du 25/08/2020 – en cours d'évaluation par la CT). 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. Par ailleurs, le protocole de l'étude pivot ICARIA-MM ayant évalué SARCLISA (isatuximab) excluait les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38.

XPOVIO (selinexor) est disponible en ATU nominative uniquement, dans l'indication « Traitement du myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38 » (demande d'AMM en cours d'évaluation européenne). Par ailleurs XPOVIO (selinexor) ne se situe pas au même stade de la stratégie thérapeutique (XPOVIO est indiqué chez les patients réfractaires à un anti CD38). Au total ce médicament n'est pas considéré comme un CCP de SARCLISA (isatuximab).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude, les comparateurs cliniquement pertinents de SARCLISA (isatuximab) étaient IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre de son association avec la dexaméthasone, DARZALEX (daratumumab) en monothérapie et FARYDAK (panobinostat) dans le cadre de son association avec le bortézomib et la dexaméthasone, ainsi que les soins de support.

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents de SARCLISA (isatuximab) sont IMNOVID (pomalidomide), FARYDAK (panobinostat), DARZALEX (daratumumab) et EMLICITI (élotuzumab - non évalué par la CT), ainsi que les soins de support. A noter que

¹⁵ IMNOVID. Avis de la Commission de la Transparence du 8 janvier 2014

¹⁶ 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: 3557-60.

¹⁷ Weber D, Dimopoulos M, Chen C et al. Lénalidomide plus dexaméthasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007; 357 :2133-42.

le développement de DARZALEX (daratumumab) est antérieur à celui de SARCLISA (première AMM de DARZALEX en monothérapie en 2015 aux Etats-Unis et en 2016 en Europe et première inclusion dans l'étude pivot ICARIA-MM de SARCLISA en janvier 2017). On ne dispose pas de donnée comparative entre SARCLISA (isatuximab) et DARZALEX (daratumumab).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, selon les informations transmises par le laboratoire :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	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	/

Etats-Unis : la spécialité SARCLISA (isatuximab) dispose d'une AMM dans l'indication « en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SARCLISA (isatuximab) repose sur une étude de phase III (ICARIA-MM)¹⁸, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 307 patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins deux lignes de traitement incluant lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et réfractaires au dernier traitement reçu. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de SARCLISA (isatuximab) en association au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible. Les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 étaient exclus de l'étude.

Deux rapports incluant les données issues de l'ATU de cohorte de SARCLISA (isatuximab), couvrant la période du 30 mars 2020 au 02 septembre 2020, ont été fournis par le laboratoire (cf. chapitre Données d'utilisation).

¹⁸ Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 published online [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)

07.1 Efficacité

Référence	Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2019 published online https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02990338
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de isatuximab en association au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible par rapport au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible en termes de survie sans progression.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible, stratifiée sur l'âge (< 75 ans versus ≥ 75 ans) et le nombre de lignes de traitement antérieures (2 ou 3 versus >3).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 10 janvier 2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 11 octobre 2018 (efficacité) Etude conduite dans 102 centres dans 24 pays en Europe, en Amérique du Nord et en Asie (dont 15 centres en France ayant inclus 49 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥18 ans ou âge légal du pays si > 18 ans. - Diagnostic de myélome multiple documenté avec maladie mesurable (protéine M sérique ≥ 0,5 g/dL et/ou protéine M urinaire ≥ 200 mg/24H). - <u>Patients ayant reçu au moins 2 lignes de traitement incluant au moins 2 cycles consécutifs de lénalidomide et d'un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib ou ixazomib) seuls ou en association (NB : un traitement d'induction suivi par une ACSP et un traitement de maintenance/consolidation étaient considérés comme une seule ligne de traitement).</u> - Patients en échec du lénalidomide et d'un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib ou ixazomib), utilisés seuls ou en association, à n'importe quelle ligne de traitement, défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> o progression au cours du traitement par le lénalidomide et/ou un inhibiteur du protéasome ou dans les 60 jours suivant la fin du traitement, o et/ou progression dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement alors qu'une réponse au moins équivalente à une réponse partielle avait été obtenue avec le lénalidomide et/ou un inhibiteur du protéasome, o et/ou toxicité inacceptable après au moins 2 cycles consécutifs de lénalidomide et d'un inhibiteur du protéasome (bortézomib, carfilzomib ou ixazomib) seuls ou en association. - Patients ayant progressé au cours du traitement précédant l'inclusion ou dans les 60 jours suivant la fin de ce traitement (<u>patients réfractaires au dernier traitement</u>) : <ul style="list-style-type: none"> o myélome multiple réfractaire : patients réfractaires à toutes les lignes de traitement précédentes mais ayant atteint au moins une réponse minimale au cours d'une des lignes de traitement précédentes (<i>les réfractaires primaires étaient cependant exclus, cf. critères de non inclusion</i>), o myélome multiple en rechute et réfractaire : patients en rechute à au moins une des lignes de traitement précédentes et réfractaire à au moins la dernière ligne de traitement.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Myélome multiple réfractaire primaire (patients n'ayant jamais atteint une réponse minimale quel que soit le traitement antérieur). - Maladie mesurable par chaîne légère libre uniquement, sans protéinurie mesurable. - Patients réfractaires à un traitement antérieur par anticorps anti-CD38. - Traitement antérieur par le pomalidomide. - Prise d'un médicament anti-myélome dans les 14 jours précédant la randomisation, incluant la dexaméthasone.

	<ul style="list-style-type: none"> - Autogreffe de cellules souches périphériques (ACSP) antérieure avec maladie du greffon contre l'hôte (GvHD, Graft versus Host Disease) et/ou traitement immunosuppresseur au cours des 2 derniers mois. - Procédures majeures (plasmaphérèse, chirurgie importante, radiothérapie) au cours des 14 jours précédant l'instauration du traitement de l'étude. - Prise de tout autre traitement médicamenteux expérimental ou médicament interdit dans les 28 jours (ou 5 demi-vies si > 28 jours) avant la randomisation. - Score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) > 2. - Numération plaquettaire <75 000 cellules/μL si les plasmocytes représentaient moins de 50% des cellules nucléées de la moelle osseuse et <30 000 cellules/μL si les plasmocytes représentaient plus de 50%. - Nombre absolu de neutrophiles <1.10⁹/L (utilisation de facteur de croissance [G-CSF] non autorisée pour atteindre ce seuil). - Anomalie cardiaque significative.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Myélome multiple en rechute et réfractaire ≥ 2 lignes de traitement avec au moins le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome</p> <p>Facteurs de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge (< vs. ≥ 75 ans) - Nombre de lignes antérieures (2 ou 3 vs. > 3) <p>Isa-Pd (N = 154)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isatuximab (Isa) : 10 mg/kg aux jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 1 puis aux jours 1 et 15 des cycles suivants ; • Pomalidomide (P) : 4 mg des jours 1 à 21 de chaque cycle ; • Dexaméthasone (d) : 40 mg (ou 20 mg si ≥ 75 ans) aux jours 1, 8, 15 et 22. <p>Traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'un EI inacceptable</p> <p>Pd (N = 153)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomide (P) : 4 mg des jours 1 à 21 de chaque cycle ; • Dexaméthasone (d) : 40 mg (ou 20 mg si ≥ 75 ans) aux jours 1, 8, 15 et 22.
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe Isa-Pd (isatuximab-pomalidomide-dexaméthasone) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Isatuximab (Isa) : 10 mg/kg par voie intraveineuse (IV) aux jours 1, 8, 15 et 22 du cycle 1 puis aux jours 1 et 15 des cycles suivants ; - Pomalidomide (P) : 4 mg par voie orale des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours ; - Dexaméthasone (d) : 40 mg (ou 20 mg si ≥ 75 ans) par voie orale (voie préférentielle) ou par voie IV aux jours 1, 8, 15 et 22. <p>Les patients recevaient une prémédication avant la perfusion d'isatuximab (dexaméthasone, paracétamol, ranitidine ou équivalent et diphénhydramine ou équivalent).</p> <p><u>Groupe Pd (pomalidomide-dexaméthasone) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pomalidomide (P) : 4 mg par voie orale des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours ; - Dexaméthasone (d) : 40 mg (ou 20 mg si ≥ 75 ans) par voie orale (voie préférentielle) ou par voie IV aux jours 1, 8, 15 et 22. <p>Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou tolérance inacceptable. Les réductions de dose d'isatuximab n'étaient pas autorisées. Une dose pouvait être omise dans un cycle en cas de toxicité et si le patient ne s'était pas rétabli au jour de la perfusion/administration prévue. Des réductions de dose pour le pomalidomide et la dexaméthasone à faible dose et/ou un retard du cycle (c'est-à-dire un retard de tous les traitements à l'étude) étaient autorisés en cas de toxicité.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle 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 2016¹⁹ ou du décès du patient (toutes causes confondues), analyse en ITT.</p>

¹⁹ Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016 ; 17: e328–46

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse global (TRG), évalué par un CRI en aveugle et défini par la proportion de patients dont la meilleure réponse tumorale était soit ; une réponse partielle (RP), une très bonne réponse partielle (TBRP), une réponse complète (RC) ou une réponse complète stringente (RCs), selon les critères de l'IMWG. Pour les patients ayant un taux de protéine M non mesurable au jour 1 du cycle 1, les réponses possibles étaient une réponse complète (CR), une non-progression de la maladie et une progression de la maladie. <i>Une analyse exploratoire du TRG évalué par l'investigateur a également été prévue.</i> - Survie globale (SG), définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues). <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u> 8 critères de jugements secondaires ont été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à progression (TTP) évalué par un CRI, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de la 1ère progression documentée de la maladie. - Survie sans progression (SSP) chez les patients à haut risque cytogénétique, soit les patients porteurs d'une délétion del(17p) ou d'une translocation t(4 ;14) ou t(14 ;16). - Durée de la réponse (DR), mesurée à partir de la date d'obtention de la 1ère réponse objective (PR ou mieux) selon un CRI, jusqu'à la date d'observation de la 1ère progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues). - Meilleure réponse obtenue (BR), définie comme la meilleure réponse obtenue évaluée par un CRI entre le début du traitement et la progression de la maladie, le décès du patient, l'instauration d'un traitement anti-myélome supplémentaire ou la date d'extraction des données (selon l'évènement survenant en premier). - Délai d'obtention de la 1ère réponse (TT1R), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention de la 1ère réponse objective (RP ou mieux) selon un CRI. - Délai d'obtention de la meilleure réponse (TTBR), mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention de la meilleure réponse (RP ou mieux) selon un CRI. - Qualité de vie, évaluée par le questionnaire validé spécifique au cancer de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30²⁰) et le module spécifique au myélome multiple MY-20 ainsi que le questionnaire générique à 5 domaines EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L²¹). - Maladie résiduelle minimale (MRD) chez les patients ayant obtenu une réponse complète, évaluée par séquençage de nouvelle génération (NGS, New Generation Sequencing).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été estimée sur la base de la SSP (critère de jugement principal et également de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Afin de mettre en évidence un hazard ratio égal à 0,60 pour la survie sans progression en faveur du groupe Isa-Pd, correspondant à une médiane de SSP de 4,0 mois dans le groupe Pd et 6,67 mois dans le groupe Isa-Pd, avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un total de 162 événements de progression ou</p>

²⁰ 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.

²¹ 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.

	<p>décès était requis. Afin de mettre en évidence un hazard ratio égal à 0,685 pour la survie globale en faveur du groupe Isa-Pd, correspondant à une médiane de SG de 13,0 mois dans le groupe Pd et 19,0 mois dans le groupe Isa-Pd, avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,025, un total de 220 événements de 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.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p><i>Critère de jugement principal : SSP</i> L'analyse du critère de jugement principal a été prévue lorsque 162 événements de SSP évalués par le CRI auraient été observés. La supériorité du groupe Isa-Pd était démontrée par rapport au groupe placebo si la valeur de p unilatéral du test du log rank stratifié était < à 0,025. La valeur critique pour le HR du test de Wald était de 0,734. Les taux d'événements à une date spécifique ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. Le hazard ratio (HR) et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'un modèle de Cox à risque proportionnel ajusté sur les facteurs de stratification (pour la population ITT).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées 1) sans censure sur l'instauration d'un autre traitement anti-myélome, 2) avec une évaluation de la PFS par les investigateurs, 3) avec une évaluation de la PFS par les investigateurs incluant la détérioration symptomatique comme événement de progression, 4) avec l'instauration d'un autre traitement anti-myélome considéré comme un événement et 5) analyse réalisée à la date prévue d'évaluation et non à la date d'extraction des données.</p> <p>Des analyses en sous-groupes exploratoires de la SSP étaient prévues, notamment selon l'âge, le nombre de traitements antérieurs, le score ECOG, le stade ISS, les anomalies cytogénétiques, le statut réfractaire ou non au lénalidomide ou aux inhibiteurs du protéasome (ces analyses sont présentées en annexe à visée descriptive).</p> <p><i>Critères de jugement secondaires hiérarchisés : TRG et SG</i> En cas de différence statistiquement significative démontrée sur le critère de jugement principal (SSP), les critères de jugement secondaires TRG évalué par un CRI et SG ont été testés dans l'ordre hiérarchique suivant : TRG puis SG.</p> <p>Le taux de réponse global (TRG) évalué par le CRI a été comparé entre les groupes de traitement en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié.</p> <p>L'analyse de la SG a été réalisée en utilisant un test de Log-rank unilatéral stratifié. Une fonction de dépense de risque α d'O'Brien et Fleming a été utilisée pour obtenir les niveaux de significativité nominaux pour les analyses intermédiaires et finale de la survie globale. Le seuil de significativité nominal (unilatéral) pour la comparaison finale de la SG avec 220 décès était de 0,0200 (correspondant à un HR de 0,758).</p> <p>Une analyse intermédiaire de la SG a été réalisée lorsque 45% des événements de SG étaient survenus. Une seconde analyse intermédiaire a également été réalisée lorsque 90% événements de SG (198 décès) ont été observés, conformément au protocole après amendement (cf. ci-dessous). L'analyse finale de la SG aura lieu lorsqu'au moins 220 décès auront été observés. Les limites d'arrêt ont été calculées sur la base des fonctions de dépenses de risque α d'O'Brien et Fleming et dépendent du nombre réel de décès observés au moment de l'analyse intermédiaire. Avec 99 décès, le seuil de significativité nominal unilatéral pour l'efficacité de cette première analyse intermédiaire était de 0,0008. Avec 198 décès, le seuil de significativité nominal unilatéral pour l'efficacité de la deuxième analyse intermédiaire était de 0,018.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p>

Population d'efficacité : ensemble des patients randomisés (population ITT).
Population de tolérance : ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

Les patients sans progression de la maladie ou non décédés avant la date d'extraction des données ou la date du début d'un traitement anti-myélome supplémentaire ont été censurés à la date de la dernière évaluation valide ne montrant pas d'évolution de la maladie réalisée avant l'instauration d'un autre traitement anti-myélome (s'il y en a eu un) ou la date d'extraction des données. Les patients sans événement de SSP et sans évaluation valide de la maladie après celle à l'inclusion ont été censurés au jour de la randomisation (jour 1).

Principaux amendements au protocole

Amendement n°3a (18/05/2017) : notamment modification d'un critère d'exclusion afin de spécifier que les patients ayant reçu un anticorps monoclonal anti-CD38 devait avoir atteint au moins une réponse minimale en plus de ne pas avoir de progression de la maladie au cours des 60 jours suivant la dernière dose.

Amendement n°6 (21/04/2020) : ajout d'une seconde analyse intermédiaire de la SG après observation de 90% des décès (198 événements).

Résultats :

► Effectifs

Au total, 307 patients ont été randomisés dans l'étude (154 dans le groupe Isa-Pd et 153 dans le groupe Pd). A la date d'analyse principale (au 11/10/2018), le traitement a été arrêté définitivement pour 114/153 patients (74,5%) du groupe Pd et 87/154 patients (56,5%) du groupe Isa-Pd. La principale raison d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (groupe Isa-Pd : 42,9% et groupe Pd : 57,5%) (cf. Figure 1).

Déviations majeures au protocole : 9 déviations majeures concernant les critères d'inclusion/de non-inclusion ont été rapportées dans le groupe Pd et 5 dans le groupe Isa-Pd (un patient pouvant cumuler plusieurs déviations). Les déviations majeures rapportées chez plus d'un patient ont été : le recrutement alors que la progression a eu lieu plus de 60 jours après la fin du dernier traitement (3 patients dans le groupe Isa-Pd et 4 patients dans le groupe Pd) et un nombre absolu de neutrophiles < 900/ μ L (2 patients dans le groupe Pd). Un patient du groupe Isa-Pd avait déjà été exposé au pomalidomide.

Des déviations majeures en rapport avec la procédure de randomisation (erreur de stratification) ont été rapportées chez 9,2% des patients du groupe Pd et 10,4% des patients du groupe Isa-Pd.

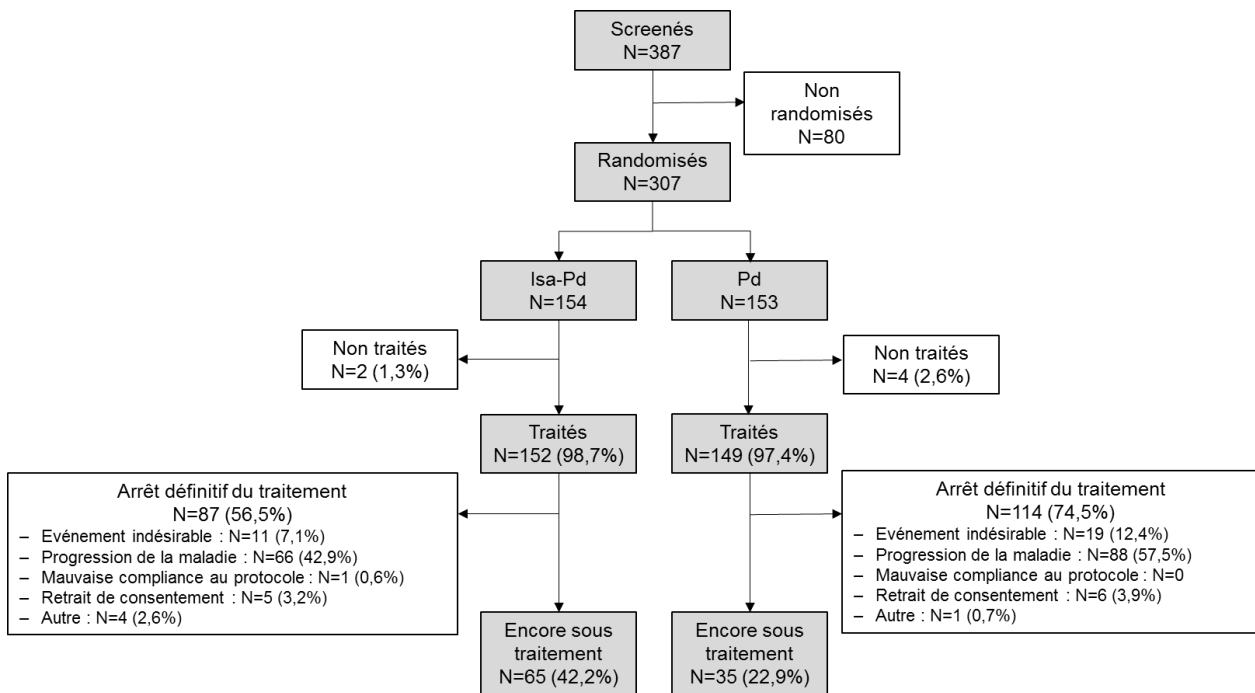


Figure 1. Diagramme de flux des patients dans l'étude ICARIA-MM

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients de l'étude ICARIA-MM étaient âgés de 67 ans en médiane, avec un score ISS²² à l'inclusion de II ou III pour environ 60% d'entre eux. Ils avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement antérieures (min-max : 2-11), la majorité (85%) ayant reçu 2 à 4 lignes de traitement antérieures. La majorité des patients (72,6%) étaient réfractaires à la fois à un immunomodulateur (IMiD) et à un inhibiteur du protéasome (IP).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ICARIA-MM (population ITT)

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)	Total (N=307)
Caractéristiques démographiques			
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	66,6 (9,1)	65,2 (9,5)	65,9 (9,3)
Médiane (Min-Max)	68,0 (36-83)	66,0 (41-86)	67,0 (36-86)
<65, n (%)	54 (35,1)	70 (45,8)	124 (40,4)
[65-75[, n (%)	68 (44,2)	54 (35,3)	122 (39,7)
≥75, n (%)	32 (20,8)	29 (19,0)	61 (19,9)
Sexe, n (%)			
Homme	89 (57,8)	70 (45,8)	159 (51,8)
Poids, kg			
Moyenne (écart-type)	73,8 (14,1)	72,8 (17,2)	73,3 (15,7)
Médiane (Min-Max)	74,0 (34-110)	72,0 (39-140)	73,0 (34-140)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	55 (35,7)	69 (45,1)	124 (40,4)
1	83 (53,9)	68 (44,4)	151 (49,2)
2	16 (10,4)	16 (10,5)	32 (10,4)
Caractéristiques cliniques			
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation, ans			
Moyenne (écart-type)	5,23 (3,24)	5,29 (3,69)	5,26 (3,46)
Médiane (Min-Max)	4,46 (0,6-18,4)	4,09 (0,5-20,5)	4,23 (0,5-20,5)

²² 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

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)	Total (N=307)
Stade ISS, n (%)			
I	64 (41,6)	51 (33,3)	115 (37,5)
II	53 (34,4)	56 (36,6)	109 (35,5)
III	34 (22,1)	43 (28,1)	77 (25,1)
Inconnu	3 (1,9)	3 (2,0)	6 (2,0)
Plastocytome selon le CRI, n (%)			
Oui	14 (9,1)	10 (6,5)	24 (7,8)
Nombre de lésions osseuses selon le CRI, n (%)			
Aucune	50 (32,7)	48 (32,2)	98 (32,5)
1-4	39 (25,5)	34 (22,8)	73 (24,2)
5-10	16 (10,5)	15 (10,1)	31 (10,3)
> 10	48 (31,4)	52 (34,9)	100 (33,1)
Caractéristiques cytogénétiques			
Risque cytogénétique, n (%)			
Risque élevé ^a	24 (15,6)	36 (23,5)	60 (19,5)
Risque standard	103 (66,9)	78 (51,0)	181 (59,0)
Inconnu ou manquant	27 (17,5)	39 (25,5)	66 (21,5)
del(17p), n (%)			
Oui	14 (9,1)	23 (15,0)	37 (12,1)
Non	118 (76,6)	95 (62,1)	213 (69,4)
Inconnu ou manquant	22 (14,3)	35 (22,9)	57 (18,6)
t(4 ;14), n (%)			
Oui	12 (7,8)	14 (9,2)	26 (8,5)
Non	119 (77,3)	101 (66,0)	220 (71,7)
Inconnu ou manquant	23 (14,9)	38 (24,8)	61 (19,9)
t(4 ;14) et del(17p)	3 (1,9)	4 (2,6)	7 (2,3)
t(14 ;16), n (%)			
Oui	1 (0,6)	4 (2,6)	5 (1,6)
Non	135 (87,7)	119 (77,8)	254 (82,7)
Inconnu ou manquant	18 (11,7)	30 (19,6)	48 (15,6)
t(14 ;16) et del(17p)	0	1 (0,7)	1 (0,3)

^a risque cytogénétique élevé caractérisé par la présence d'une délétion del(17p) et/ou translocation t(4 ;14) et/ou t(14 ;16)

Tableau 3. Traitements antérieurs reçus par les patients dans l'étude ICARIA-MM

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)	Total (N=307)
Nombre de lignes de traitements antérieurs, n (%)			
Médiane (Min-Max)	3,00 (2,0-11,0)	3,00 (2,0-10,0)	3,00 (2,0-11,0)
2	45 (29,2)	45 (29,4)	90 (29,3)
3	52 (33,8)	58 (37,9)	110 (35,8)
4	32 (20,8)	28 (18,3)	60 (19,5)
5	7 (4,5)	8 (5,2)	15 (4,9)
6	6 (3,9)	10 (6,5)	16 (5,2)
7	7 (4,5)	2 (1,3)	9 (2,9)
≥8	5 (3,2)	2 (1,3)	7 (2,3)
Principaux traitements antérieurs, n (%)			
Agents alkylants	139 (90,3)	148 (96,7)	287 (93,5)
Inhibiteurs du protéasome	154 (100)	153 (100)	307 (100)
<i>Bortézomib</i>	150 (97,4)	150 (98,0)	300 (97,7)
<i>Carfilzomib</i>	34 (22,1)	44 (28,8)	78 (25,4)
<i>Ixazomib</i>	18 (11,7)	13 (8,5)	31 (10,1)
<i>Citrate d'ixazomib</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Immunomodulateurs	154 (100)	153 (100)	307 (100)
<i>Lénalidomide</i>	154 (100)	153 (100)	307 (100)
<i>Pomalidomide</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Thalidomide</i>	70 (45,5)	71 (46,4)	141 (45,9)
Inhibiteurs de l'histone désacétylase	4 (2,6)	7 (4,6)	11 (3,6)

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)	Total (N=307)
<i>Panobinostat</i>	4 (2,6)	6 (3,9)	10 (3,3)
<i>Lactate de panobinostat</i>	0	1 (0,7)	1 (0,3)
Anthracyclines	40 (26,0)	35 (22,9)	75 (24,4)
Corticostéroïdes	154 (100)	153 (100)	307 (100)
Anticorps monoclonaux	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
<i>Daratumumab</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Elotuzumab</i>	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (1,0)
Autre	21 (13,6)	17 (11,1)	38 (12,4)
Statut réfractaire au traitement			
En rechute et réfractaire	154 (100)	153 (100)	307 (100)
Réfractaire à un immunomodulateur	147 (95,5)	144 (94,1)	291 (94,8)
<i>Lénalidomide</i>	144 (93,5)	140 (91,5)	284 (92,5)
Réfractaire à un inhibiteur du protéasome	118 (76,6)	115 (75,2)	233 (75,9)
<i>Bortézomib</i>	95 (61,7)	89 (58,2)	184 (59,9)
<i>Carfilzomib</i>	28 (18,2)	40 (26,1)	68 (22,1)
<i>Ixazomib</i>	17 (11,0)	13 (8,5)	30 (9,8)
Réfractaire à un immunomodulateur et à inhibiteur du protéasome	113 (73,4)	110 (71,9)	223 (72,6)
Réfractaire au dernier traitement	150 (97,4)	151 (98,7)	301 (98,0)
<i>Lénalidomide</i>	142 (92,2)	138 (90,2)	280 (91,2)
<i>Bortézomib</i>	88 (57,1)	83 (54,2)	171 (55,7)
<i>Carfilzomib</i>	28 (18,2)	40 (26,1)	68 (22,1)
<i>Lénalidomide + bortézomib</i>	81 (52,6)	76 (49,7)	157 (51,1)
<i>Lénalidomide + carfilzomib</i>	26 (16,9)	39 (25,5)	65 (21,2)
Transplantation de cellules souches, n (%)			
Au moins une	83 (53,9)	90 (58,8)	173 (56,4)
Au moins deux	27 (17,5)	22 (14,4)	40 (16,0)

► Critères de jugement principal : survie sans progression évaluée par un CRI, population ITT

Au 11/10/2018, lors de l'analyse principale, après observation de 162 événements de décès ou progression, avec un suivi médian de 11,6 mois, la médiane de survie sans progression a été de 11,5 mois dans le groupe Isa-Pd (IC95% [8,9-13,9]) et de 6,5 mois dans le groupe Pd (IC95% [4,5-8,3]), soit un **gain de +5 mois en faveur du groupe Isa-Pd** (HR = 0,596 ; IC95 % [0,436- 0,814] ; p = 0,001 inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative).

Tableau 4. Survie sans progression, évaluée par un CRI en aveugle (critère de jugement principal), étude AUGMENT (population en intention de traiter, analyse principale)

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
n événements, n (%)	73 (47,4)	89 (58,2)
Progression	62 (84,9)	78 (87,6)
Décès	11 (15,1)	11 (12,4)
n de patients censurés, n (%)	81 (52,6)	64 (41,8)
Durée médiane de suivi (mois)	11,56	11,73
Médiane de SSP, mois [IC95%]	11,53 [8,936 ; 13,897]	6,47 [4,468 ; 8,279]
HR [IC95%]	0,596 [0,436 ; 0,814]	
p	0,0010	
Taux de SSP, % [IC95%] : à 12 mois	47,6 [38,0 ; 56,6]	29,6 [21,3 ; 38,4]

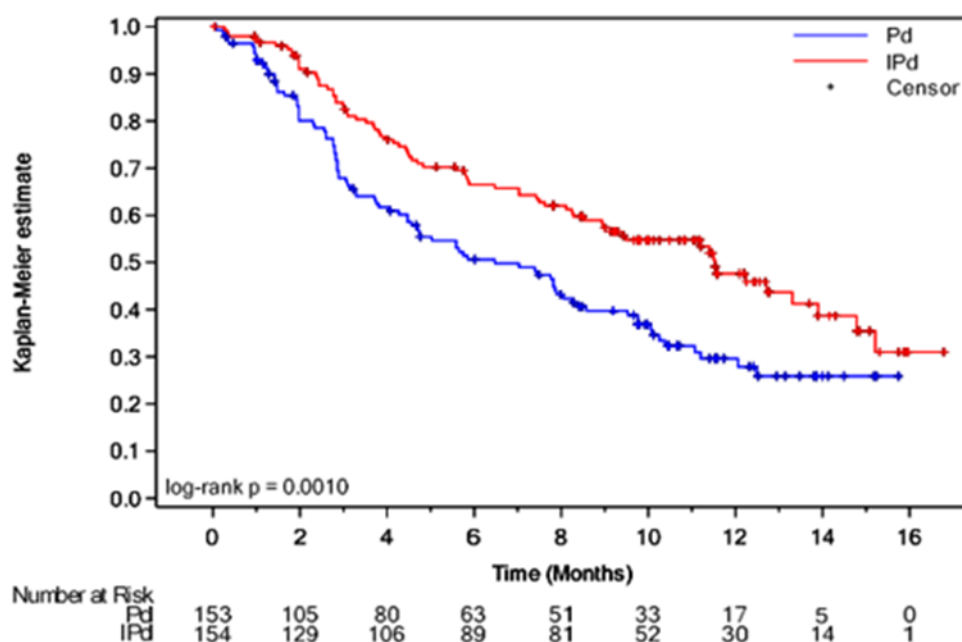


Figure 2. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans progression évaluée par un CRI (critère de jugement principal) – étude ICARIA-MM (population ITT)

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception d'un sous-groupe (cf. annexe) : les patients d'origine Amérique du Nord (n = 12 patients). Les analyses de sensibilité effectuées pour le critère de jugement principal, prévues au protocole, ont montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

1) Taux de réponse globale (TRG) évalué par un CRI en aveugle :

Lors de l'analyse principale prévue au protocole après un suivi médian de 11,6 mois (en date du 11/10/2018), le taux de réponse globale évalué par le CRI a été de 60,4% (IC97,5% [52,2 ; 68,2]) dans le groupe Isa-Pd et de 35,3% (IC97,5% [27,7 ; 43,4]) dans le groupe Pd, soit une différence de +25,1% en valeur absolue en faveur du groupe Isa-Pd (p < 0,0001 inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, différence statistiquement significative). Une très bonne réponse partielle ou une réponse partielle a été rapportée chez 55,8% (86/154) des patients du groupe Isa-Pd et 33,3% (51/153) des patients du groupe Pd. Une RC ou RC stringente a été rapportée chez 4,5% (7/154) des patients du groupe Isa-Pd et 2% (3/153) des patients du groupe Pd.

L'analyse du TRG selon les investigateurs (analyse exploratoire) a été cohérente avec l'analyse principale par le CRI (TRG de 63,0% dans le groupe Isa-Pd et 32,0% dans le groupe Pd).

Tableau 5. Taux de réponse globale, évalué par un CRI en aveugle, critère de jugement secondaire hiérarchisé (population ITT)

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
TRG (RCs, RC, TBRP et RP), n (%) [IC95%]	93 (60,4) [52,2 ; 68,2]	54 (35,3) [27,7 ; 43,4]
p	<0,0001	
TBRP ou mieux (RCs, RC, TBRP), n (%) [IC95%]	49 (31,8) [0,2455 ; 0,3980]	13 (8,5) [0,0460 ; 0,1409]

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
Meilleure réponse obtenue, n (%)		
<i>Réponse complète stringente (RCs)</i>	0	1 (0,7)
<i>Réponse complète (RC)</i>	7 (4,5)	2 (1,3)
<i>Très bonne réponse partielle (TBRP)</i>	42 (27,3)	10 (6,5)
<i>Réponse partielle (RP)</i>	44 (28,6)	41 (26,8)
<i>Réponse minimale</i>	10 (6,5)	17 (11,1)
<i>Maladie stable</i>	33 (21,4)	45 (29,4)
<i>Maladie non progressive</i>	4 (2,6)	3 (2,0)
<i>Progression de la maladie</i>	6 (3,9)	14 (9,2)
<i>Progression de la maladie non confirmée</i>	1 (0,6)	4 (2,6)
<i>Non évaluable/Inconnu</i>	7 (4,5)	16 (10,5)

2) **Survie globale (SG)** : lors de l'analyse principale pour la SSP, avec un suivi médian de 11,6 mois, une première analyse intermédiaire de la SG a été effectuée après observation de 99 événements de décès. Aucune différence en termes de survie globale n'a été observée et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe (HR = 0,687 ; IC95 % [0,461 – 1,023], p = 0,0631, supérieur au seuil de risque alpha de 0,0008 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, NS).

Tableau 6. Survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé (population ITT) – 1^{ère} analyse intermédiaire

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
n décès, n (%)	43 (27,9)	56 (36,6)
Durée médiane de suivi (mois)	11,56	11,73
Médiane de SG, mois [IC95%]	NE [NE ; NE]	NE [13,90 ; NE]
HR [IC95%]	0,687 [0,461 ; 1,023]	
p	0,0631 > 0,0008 (NS)	
Probabilité de survie globale, % [IC95%] : 12 mois	72,0 [63,6 ; 78,7]	63,3 [54,5 ; 70,9]

Figure 4 - Overall survival – Kaplan-Meier curves by treatment group – ITT population

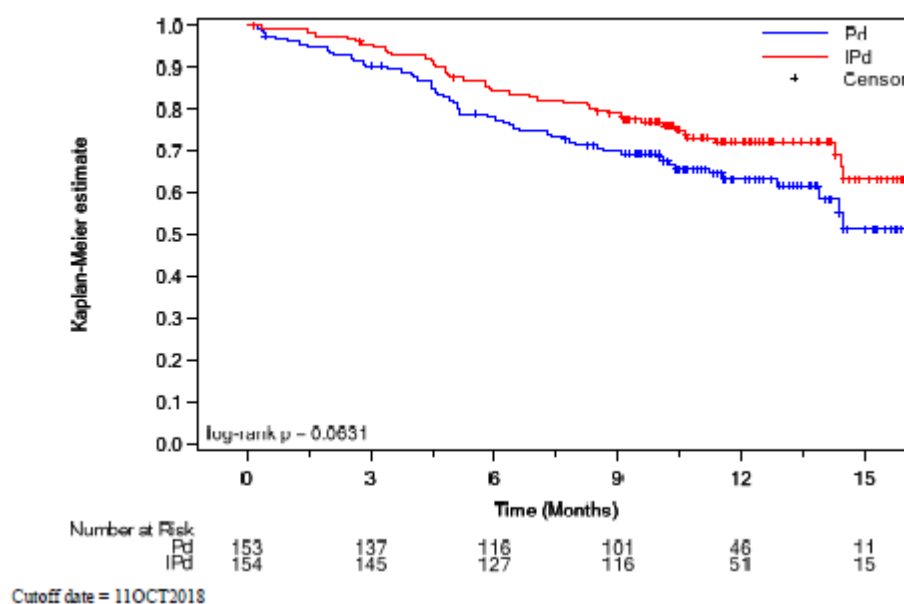


Figure 3. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale évaluée par un CRI (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – 1^{ère} analyse intermédiaire - étude ICARIA-MM (population ITT)

Lors de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale (en date du 01/10/2020), avec un suivi médian de 35,4 mois dans le groupe Pd et 35,2 mois dans le groupe Isa-Pd, après observation de 198 événements de décès, la médiane de survie globale a été de 24,6 mois dans le groupe Isa-Pd et 17,7 mois dans le groupe Pd, soit un gain de + 6,9 mois, cette différence étant cependant non statistiquement significative (HR = 0,760 ; IC95 % [0,574 – 1,008], p = 0,028, supérieur au seuil de risque alpha de 0,018 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, NS).

Tableau 7. Survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé (population ITT) – 2ème analyse intermédiaire

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
n décès, n (%)	93 (60,4)	105 (68,6)
Durée médiane de suivi (mois)	35,2	35,4
Médiane de SG, mois [IC95%]	24,57 [20,30 ; 31,31]	17,71 [14,39 ; 26,22]
HR [IC95%]	0,760 [0,574 ; 1,008]	
p	0,028 > 0,018 (NS)	
Probabilité de survie globale, % [IC _{95%}] :		
12 mois	72,9 [65,1 ; 79,3]	64,5 [56,2 ; 71,6]
24 mois	51,2 [42,9 ; 58,9]	45,1 [36,9 ; 52,9]

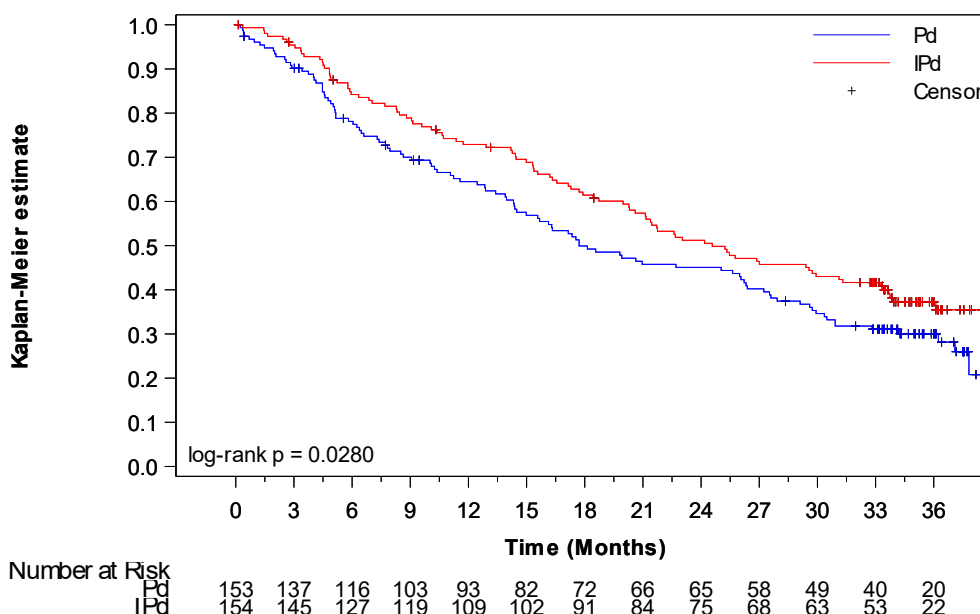


Figure 4. Courbe de Kaplan Meier de la survie globale évaluée par un CRI (critère de jugement secondaire hiérarchisé) – 2ème analyse intermédiaire - étude ICARIA-MM (population ITT)

Une analyse finale de la SG est prévue lorsque 220 décès auront été observés.

► **Critères de jugement secondaires exploratoires (non hiérarchisés et sans contrôle du risque alpha)**

8 critères de jugements secondaires non hiérarchisés ont été définis (hormis la qualité de vie, cf. chapitre 07.2). Les résultats obtenus lors de l'analyse principale après un suivi de 11,6 mois sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 8. Critères de jugement secondaires exploratoires (non hiérarchisés et sans contrôle du risque alpha)

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
Délai jusqu'à progression (TTP) évalué par un CRI		
Nombre d'événements, n (%)	62 (40,3)	78 (51,0)
Médiane, mois [IC95%]	12,71 [11,20 ; 15,21]	7,75 [5,03 ; 9,76]
SSP chez les patients à haut risque cytogénétique		
Nombre d'événements, n (%)	14 (58,3)	22 (61,1)
Médiane, mois [IC95%]	7,49 [2,63 ; NE]	3,74 [2,79 ; 7,88]
Durée de réponse		
Nombre d'événements, n (%)	32 (34,4)	19 (35,2)
Médiane, mois [IC95%]	13,27 [10,61 ; NE]	11,07 [8,54 ; NE]
Meilleure réponse obtenue (BR)		
Cf. tableau 5 ci-dessus.		
Délai d'obtention de la 1ère réponse (TT1R)		
Nombre d'événements, n (%)	93 (60,4)	54 (35,3)
Médiane, mois [IC95%]	1,94 [1,31 ; 2,00]	3,02 [2,82 ; 5,06]
Délai jusqu'à la meilleure réponse (TTBR)		
Nombre d'événements, n (%)	93 (60,4)	54 (35,3)
Médiane, mois [IC95%]	4,30 [2,89 ; 5,12]	5,06 [3,78 ; 7,88]

La maladie résiduelle minimale (MRD) chez les patients ayant obtenu une réponse complète (ou si cela était cliniquement pertinent) a également été évaluée en critère de jugement secondaire exploratoire. Sur 16 patients (14 patients du groupe Isa-Pd et 2 du groupe Pd), 10 patients du groupe Isa-Pd (6,5%) avaient une MRD négative à 10^{-4} , 8 patients (5,2%) à 10^{-5} et 2 patients (1,3%) à 10^{-6} . Aucun des 2 patients du groupe Pd n'avait de MRD négative, quel que soit le niveau de sensibilité.

Des analyses concernant l'impact sur la fonction rénale ont été versées au dossier, elles ne sont pas retenues en raison de leurs limites méthodologiques (analyses post hoc).

Traitements reçus après progression

Tableau 9. Traitements reçus après progression dans l'étude ICARIA-MM

	Isa-Pd (N=154)	Pd (N=153)
Agents alkylants	40 (66,7)	33 (39,8)
Inhibiteurs du protéasome	34 (56,7)	39 (47,0)
<i>Bortézomib</i>	18 (30,0)	21 (25,3)
<i>Carfilzomib</i>	21 (35,0)	19 (22,9)
Immunomodulateurs	14 (23,3)	19 (22,9)
<i>Lénalidomide</i>	7 (11,7)	6 (7,2)
<i>Pomalidomide</i>	5 (8,3)	11 (13,3)
Anthracyclines	6 (10,0)	7 (8,4)
Corticostéroïdes	51 (85,0)	59 (71,1)
Anticorps monoclonaux	6 (10,0)	45 (54,2)
<i>Daratumumab</i>	6 (10,0)	45 (54,2)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans l'étude ICARIA-MM dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques dont un à l'évaluation de la QDV dans le cancer et l'autre dans le myélome multiple (EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-MY20) et un questionnaire générique (EQ-5D-5L). La QDV a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique ICARIA-MM

Les données de tolérance rapportées ci-après sont celles de l'analyse principale du 11/10/2018, après un suivi médian de 11,6 mois. Au total, au 11/10/2018, 301 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n = 152 patients du groupe Isa-Pd et n = 149 patients du groupe Pd).

La durée médiane d'exposition au traitement dans le groupe Isa-Pd a été de 10 cycles (41 semaines) et dans le groupe Pd de 6 cycles (24 semaines).

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,3% (151/152) des patients dans le groupe Isa-Pd et 98,0% (146/159) des patients dans le groupe Pd. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$) lors du traitement par Isa-Pd ont été par rapport à Pd : les réactions à la perfusion (36,8% vs 1,3%), les neutropénies (46,7% vs 33,6%), les diarrhées (25,7% vs 19,5%), les infections des voies respiratoires supérieures (28,3% vs 17,4%), les bronchites (23,7% vs 8,7%), les pneumonies (20,4% vs 17,4%), la fatigue (17,1% vs 21,5%), les douleurs dorsales (16,4% vs 14,8%), la constipation (15,8% vs 17,4%), les nausées (15,1% vs 9,4%), la dyspnée (15,1% vs 10,1%) et l'asthénie (15,1% vs 18,1%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 86,8% dans le groupe Isa-Pd et 70,5% dans le groupe Pd. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment : neutropénie (46,1% vs 32,2%) et pneumonie (16,4% dans le groupe Isa-Pd vs 15,4% dans le groupe Pd). Une infection de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 30,2% des patients du groupe Pd et 42,8% des patients du groupe Isa-Pd. L'incidence des EI graves a été de 61,8% dans le groupe Isa-Pd et 53,7% dans le groupe Pd, dont des infections (39,5% versus 30,9%).

L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 7,2% dans le groupe Isa-Pd par rapport à 12,8% dans le groupe Pd. Pour rappel les réductions de dose d'isatuximab n'étaient pas autorisés dans l'étude.

Au total 13 décès ont été rapportés au cours de l'étude en dehors d'un contexte de progression de la maladie : 5 décès dans le groupe Isa-Pd (3,3% des patients) et 8 décès dans le groupe Pd (5,4% des patients). Dans le groupe Isa-Pd, deux décès étaient de cause inconnue (non lié au médicament selon l'investigateur), un patient est décédé suite à une insuffisance hépatique (non lié au médicament selon l'investigateur) et un syndrome de défaillance multiviscérale (non lié au médicament selon l'investigateur), un patient est décédé suite à une pneumonie grippale et un patient suite à un sepsis (ce dernier EI étant jugé relié au traitement par Isa-Pd selon l'investigateur). Dans le groupe Pd, les EI associés aux décès ont été : un choc septique chez deux patients, une hémorragie intracrânienne, un sepsis (tous jugés non liés au traitement par Pd), une pneumonie et une infection des voies urinaires (liées au traitement par Pd). Un décès dans le groupe Pd était de cause inconnue et un cas de mort subite a également été rapporté.

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- **Réactions à la perfusion** : au moins une réaction à la perfusion a été rapportée chez 36,8% des patients du groupe Isa-Pd, elle a été considérée comme grave chez 3,9% des patients et elle s'est produite dès de la première perfusion pour tous les patients, et également à la 2^{ème} et 4^{ème} perfusion pour 2,0% et 1,3% des patients. Les symptômes des réactions à la perfusion les plus fréquemment rapportés ont été la dyspnée (15,1%), la toux (6,6%) et les frissons (5,3%).
- **Hypersensibilité et syndrome de relargage des cytokines** : une hypersensibilité (réaction à la perfusion ou rash) a été rapportée chez 38,8% des patients et un syndrome de relargage des cytokines chez 1,3% des patients du groupe Isa-Pd (dont aucun de grade ≥ 3), dans les 24 heures suivant la perfusion d'isatuximab.

- **Neutropénies** : dans le groupe Isa-Pd, une neutropénie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 46,1% des patients et une neutropénie fébrile de grade ≥ 3 a été rapportée chez 11,8% des patients. Une infection neutropénique de grade ≥ 3 a été rapportée chez 13,2% des patients du groupe Isa-Pd versus 9,4% dans le groupe Pd.
- **Syndrome de lyse tumorale** : un cas de syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez un patient du groupe Isa-Pd. Le patient a reçu une hydratation intraveineuse et était rétabli au 1er jour du cycle 7. Après 10 cycles de traitement, le patient était toujours sous traitement à la date d'extraction des données, sans qu'aucun épisode supplémentaire de syndrome de lyse tumorale ne soit signalé.
- **Seconds cancers primitifs** : un second cancer primitif a été rapporté chez un patient du groupe Pd et chez 6 patients du groupe Isa-Pd. Il s'agissait dans le groupe Pd d'un carcinome épidermoïde cutané et dans le groupe Isa-Pd, d'un carcinome épidermoïde cutané chez 4 patients, un angiosarcome mammaire post-irradiation chez 1 patiente et un syndrome myélodysplasique chez 1 patient. Il est souligné que certains traitements du myélome antérieurement reçus par les patients sont associés à un risque de second cancer, notamment le lénalidomide. Des cas de seconds cancers ont également déjà été rapportés chez des patients traités par pomalidomide.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) – version 0.5

Risques importants identifiés	- 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)
Risques importants potentiels	- Réactivation virale
Informations manquantes	- 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.

7.3.3 Données issues du RCP

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion, pour la plupart légères ou modérées, ont été observées chez 38,2 % des patients traités par SARCLISA. 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 et dyspnée.

Pour diminuer les risques et la gravité des réactions liées à la perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par paracétamol, antagonistes des récepteurs H2 ou inhibiteurs de la pompe à protons, 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. Au cas où les symptômes ne s'amélioreraient pas après l'interruption de la perfusion de SARCLISA, réapparaîtraient après une amélioration initiale avec des médicaments adaptés, nécessiteraient une hospitalisation ou menaceraient le pronostic vital, arrêter le traitement par SARCLISA de manière définitive et mettre en place une prise en charge adaptée.

Neutropénie

Des cas de neutropénie de grade 3-4 signalés comme des anomalies biologiques (84,9 %) et des complications neutropéniques (30,3 %) ont été observés chez les patients traités par SARCLISA. 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.

Infection

Une incidence plus élevée d'infections, y compris des infections de grade ≥ 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 SARCLISA et chez 1 patient (0,7 %) traité par pomalidomide et dexaméthasone, et comprenaient un carcinome épidermoïde cutané chez 4 patients traités par SARCLISA et chez 1 patient traité par pomalidomide et dexaméthasone. Les patients ont poursuivi le traitement après résection du carcinome épidermoïde cutané. 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 éprouve 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. »

07.4 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^{er} patient inclus au titre de l'ATU de cohorte) au 15 mai 2020.

Durant cette période, 201 patients ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (dont 127 pour lesquels le traitement par SARCLISA avait été instauré dans le cadre des ATU nominatives et 74 dans le cadre de l'ATU de cohorte). A la date du 15 mai 2020, des fiches de suivi étaient disponibles pour 9 patients et une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 2 patients.

Le rapport du 11/06/2020 présente uniquement les caractéristiques des patients inclus, ainsi que des données de tolérance et aucun résultat d'efficacité n'est disponible pour les patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Les patients étaient âgés de 71,1 ans en médiane (versus 67 ans dans l'étude ICARIA-MM). Aucune donnée n'est disponible concernant le score ISS à l'inclusion, la proportion de patients avec une maladie associée à des anomalies cytogénétiques de haut risque, ou la distribution du score ECOG (recueil de ces données non prévu dans le PUT). Ils avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement antérieures (min – max : 1 à 8 lignes), versus 3 lignes dans l'étude ICARIA-MM (min – max : 2 à 11 lignes), plus de la moitié des patients (51,2%) avait reçu 2 lignes de traitement, un quart (25,9%) avait reçu 3 lignes de traitement, 10,4% avaient reçu 4 lignes de traitement et 10,4% plus de 4 lignes de traitement. Le détail du statut réfractaire (notamment à quel traitement) n'est pas disponible dans le rapport d'ATU de cohorte (recueil de ces données non prévu dans le PUT). Il est noté que 22% des patients ont été traités antérieurement par DARZALEX (daratumumab) (versus 0,6% dans l'étude ICARIA-MM, à noter que les patients réfractaires à un anti-CD38 étaient exclus de l'étude ICARIA-MM). Il est noté également que 13,9% des patients ont reçus antérieurement du pomalidomide (alors que les patients antérieurement traités par pomalidomide étaient exclus de l'étude ICARIA-MM). Le poids moyen des patients inclus dans l'ATU de cohorte était proche de celui des patients inclus dans l'étude ICARIA-MM (+2 kg en moyenne dans l'étude ICARIA-MM).

Tableau 10. Principaux traitements antérieurs reçus (données issues du premier rapport d'ATU de cohorte)

	Isatuximab (N=201)
Bortézomib	193 (96,0)
Lénalidomide	190 (94,5)
Dexaméthasone	180 (89,6)
Doxorubicine	102 (50,7)
Melphalan	82 (40,8)
Carfilzomib	75 (37,3)
Thalidomide	74 (36,8)
Autogreffe	68 (33,8)
Prednisone	63 (31,3)
Cyclophosphamide	58 (28,9)
Daratumumab	45 (22,4)

	Isatuximab (N=201)
Ixazomib	43 (21,4)
Pomalidomide	28 (13,9)
Bendamustine	16 (8,0)

Un total de 9 cas de pharmacovigilance a été rapporté dont 5 dans le cadre de l'ATU nominative et 4 dans le cadre de l'ATU de cohorte, dont 7 cas graves :

- un cas de réaction anaphylactique avec hypoxie, hypertension et toux lors de la première injection de SARCLISA (isatuximab) ;
- un cas de réaction à la perfusion lors de la première injection de SARCLISA (isatuximab) et un cas d'exanthème maculo-papuleux associé à une hyperéosinophilie ;
- deux cas de neutropénie ;
- deux cas de décès : un lié à la progression de la maladie et un lié à la survenue d'évènements indésirables (non reliés au traitement par isatuximab selon le notificateur).

Un deuxième rapport actualisé daté du 09/11/2020 couvre la période du 30 mars 2020 (1er patient inclus au titre de l'ATU de cohorte) au 1er septembre 2020 et contient des données d'efficacité.

Durant cette période, 345 patients ont été inclus dans le cadre de l'ATU de cohorte (dont 142 pour lesquels le traitement par SARCLISA avait été instauré dans le cadre des ATU nominatives), et 337 patients ont été considérés comme exposés au traitement. A la date du 1er septembre 2020, au moins une fiche de suivi était disponible pour 148 patients exposés (total de 267 fiches obtenues) et une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 29 patients exposés. Les patients étaient âgés de 71,4 ans en médiane.

Des données concernant l'efficacité (réponse) sont retrouvées dans 249/267 fiches de suivi reçues. Une réponse complète a été rapportée pour 5 patients, une réponse partielle pour 38 patients et une très bonne réponse partielle pour 22 patients. Parmi les 29 patients ayant arrêté définitivement le traitement, les raisons ont été : la progression de la maladie pour 19 patients, le décès pour 7 patients, et un événement indésirable pour 3 patients. Les principaux événements indésirables rapportés ont été des neutropénies, des progressions de la maladie et des infections.

07.5 Résumé & discussion

SARCLISA (isatuximab), a obtenu le 30/05/2020, une AMM dans une première indication « 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 ». Selon le RCP, la posologie de SARCLISA (isatuximab) dans cette indication est 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse (IV), toutes les semaines pendant le premier cycle et toutes les deux semaines à partir du cycle 2. Le pomalidomide doit être administré en association à la dexaméthasone selon son propre RCP à la posologie de 4 mg par voie orale des jours 1 à 21 de chaque cycle de 28 jours et la dexaméthasone à la posologie initiale de 40 mg (ou 20 mg si ≥ 75 ans) par voie orale une fois par jour les jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

La demande de prise en charge de SARCLISA (isatuximab) repose sur l'étude ICARIA-MM, étude clinique de phase 3, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 307 patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins deux lignes de traitement incluant lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et réfractaires au dernier traitement reçu. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de SARCLISA (isatuximab) en association au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Isa-Pd) en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au pomalidomide plus dexaméthasone à dose faible (Pd). Les patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 étaient exclus de l'étude.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 307 patients ont été randomisés dans l'étude (154 dans le groupe Isa-Pd et 153 dans le groupe Pd). Dans l'étude ICARIA-MM, l'âge médian des patients était de 67 ans, avec un score ISS à l'inclusion de II ou III pour environ 60% d'entre eux (stadification basée sur le taux d'albumine et le taux de bêta 2-microglobuline sériques, le stade III étant le plus sévère). Ils avaient reçu en médiane 3 lignes de traitement antérieures (min-max : 2-11), la majorité (85%) ayant reçu 2 à 4 lignes de traitement antérieures. La majorité des patients (72,6%) étaient réfractaires à la fois à un immunomodulateur (IMiD) et à un inhibiteur du protéasome (IP). Cette étude n'a pas inclus de patients réfractaires à un anticorps monoclonal anti-CD38.

Le 11 octobre 2018, lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 11,6 mois, la médiane de SSP évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle (critère de jugement principal) a été de 11,5 mois dans le groupe Isa-Pd (IC95% [8,9-13,9]) et de 6,5 mois dans le groupe Pd (IC95% [4,5-8,3]), soit un gain de +5 mois en faveur du groupe Isa-Pd (HR = 0,596 ; IC95 % [0,436-0,814] ; p = 0,001, différence statistiquement significative). Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses exploratoires en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception d'un sous-groupe (cf. annexe) : les patients d'origine Amérique du Nord (n=12).

Le taux de réponse globale évalué par un CRI en aveugle (premier critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 60,4% (IC97,5% [52,2 ; 68,2]) dans le groupe Isa-Pd et de 35,3% (IC97,5% [27,7 ; 43,4]) dans le groupe Pd, soit une différence de +25,1% en valeur absolue en faveur du groupe Isa-Pd (différence statistiquement significative).

Dans une première analyse intermédiaire de la survie globale (second critère de jugement secondaire hiérarchisé), à la date d'analyse principale pour la SSP, aucune différence en termes de survie globale n'a été observée et la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe (HR = 0,687 ; IC95 % [0,461 – 1,023] ; p = 0,0631, supérieur au seuil de risque alpha de 0,0008 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, NS). Lors de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale (en date du 01/10/2020), avec un suivi médian de 35,4 mois dans le groupe Pd et 35,2 mois dans le groupe Isa-Pd, après observation de 198 événements de décès, la médiane de survie globale a été de 24,6 mois dans le groupe Isa-Pd et 17,7 mois dans le groupe Pd, soit un gain de + 6,9 mois, cette différence étant cependant non statistiquement significative (HR = 0,760 ; IC95 % [0,574 – 1,008], p = 0,028, supérieur au seuil de risque alpha de 0,018 unilatéral prédéfini pour la significativité statistique, NS). Une analyse finale de la survie globale est prévue après observation de 220 décès.

La qualité de vie (QDV) des patients a été analysée dans l'étude ICARIA-MM dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires spécifiques dont un à l'évaluation de la QDV dans le cancer et l'autre dans le myélome multiple (EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-MY20) et un questionnaire générique (EQ-5D-5L). La QDV a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

► Tolérance

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99,3% (151/152) des patients dans le groupe Isa-Pd et 98,0% (146/159) des patients dans le groupe Pd. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$) lors du traitement par Isa-Pd ont été par rapport à Pd : les réactions à la perfusion (36,8% vs 1,3%), les neutropénies (46,7% vs 33,6%), les diarrhées (25,7% vs 19,5%), les infections des voies respiratoires supérieures (28,3% vs 17,4%), les bronchites (23,7% vs 8,7%), les pneumonies (20,4% vs 17,4%), la fatigue (17,1% vs 21,5%), les douleurs dorsales (16,4% vs 14,8%), la constipation (15,8% vs 17,4%), les nausées (15,1% vs 9,4%), la dyspnée (15,1% vs 10,1%) et l'asthénie (15,1% vs 18,1%).

L'incidence des EI de grade 3 ou 4 a été de 86,8% dans le groupe Isa-Pd et 70,5% dans le groupe Pd. En particulier les EI de grade 3 ou 4 suivants ont été rapportés le plus fréquemment : neutropénie (46,1% vs 32,2%) et pneumonie (16,4% dans le groupe Isa-Pd vs 15,4% dans le groupe Pd). L'incidence des EI graves a été de 61,8% dans le groupe Isa-Pd et 53,7% dans le groupe Pd.

L'incidence des arrêts définitifs de traitement suite à la survenue d'un EI a été de 7,2% dans le groupe Isa-Pd par rapport à 12,8% dans le groupe Pd. Pour rappel les réductions de dose d'isatuximab n'étaient pas autorisés dans l'étude.

Au total 13 décès ont été rapportés au cours de l'étude comme potentiellement liés à un EI survenu pendant le traitement : 5 décès dans le groupe Isa-Pd (3,3% des patients) et 8 décès dans le groupe Pd (5,4% des patients).

Parmi les EI d'intérêt particulier ont été identifiés notamment :

- les réactions à la perfusion : au moins une réaction à la perfusion a été rapportée chez 36,8% des patients du groupe Isa-Pd, elle a été considérée comme grave chez 3,9% des patients et elle s'est produite dans la majorité des cas uniquement à la première perfusion ;
- les neutropénies : dans le groupe Isa-Pd, une neutropénie de grade ≥ 3 a été rapportée chez 46,1% des patients (versus 32,2%) et une neutropénie fébrile de grade ≥ 3 a été rapportée chez 11,8% des patients (versus 2,0%). Une infection neutropénique de grade ≥ 3 a été rapportée chez 13,2% des patients du groupe Isa-Pd versus 9,4% dans le groupe Pd ;
- les seconds cancers primitifs : un second cancer primitif a été rapporté chez un patient du groupe Pd et chez 6 patients du groupe Isa-Pd, en majorité un carcinome épidermoïde cutané (5 cas). Il est souligné que certains traitements du myélome antérieurement reçus par les patients sont associés à un risque de second cancer, notamment le lénalidomide.

Le risque important identifié avec SARCLISA (isatuximab) dans le Plan de Gestion des Risques est : 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).

► Données d'utilisation

Le premier rapport clinique d'ATU de cohorte en date du 11/06/2020 a couvert la période du 30/03/2020 au 15/05/2020. Durant cette période, 201 patients ont été traités dans le cadre de l'ATU de cohorte (dont 127 patients pour lesquels le traitement par SARCLISA avait été instauré dans le cadre des ATU nominatives et 74 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte). Le rapport présente uniquement les caractéristiques des patients inclus, ainsi que des données de tolérance, aucun résultat d'efficacité n'est disponible.

Les patients étaient âgés de 71,1 ans en médiane (versus 67 ans dans l'étude ICARIA-MM). Aucune donnée n'est disponible concernant le score ISS à l'inclusion, la proportion de patients avec une maladie associée à des anomalies cytogénétiques de haut risque, ou la distribution du score ECOG. Ils avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement antérieures (min – max : 1 à 8 lignes), versus 3 lignes dans l'étude ICARIA-MM (min – max : 2 à 11 lignes). Le détail du statut réfractaire (notamment à quel traitement) n'est pas disponible dans le rapport d'ATU de cohorte. Il est noté que 22% des patients ont été traités antérieurement par DARZALEX (daratumumab) (versus 0,6% dans l'étude ICARIA-MM, à noter que les patients réfractaires à un anti-CD38 étaient exclus de l'étude ICARIA-MM). Il est noté également que 13,9% des patients ont reçus antérieurement du pomalidomide (alors que les patients antérieurement traités par pomalidomide étaient exclus de l'étude ICARIA-MM).

Un deuxième rapport actualisé daté du 09/11/2020 couvre la période du 30 mars 2020 au 1er septembre 2020 et contient des données d'efficacité. Des données concernant l'efficacité (réponse) sont retrouvées dans 249/267 fiches de suivi reçues. Une réponse complète a été rapportée pour 5 patients, une réponse partielle pour 38 patients et une très bonne réponse partielle pour 22 patients.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les réserves suivantes :

- La démonstration de supériorité de l'ajout de SARCLISA (isatuximab) au pomalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone seule, en termes de survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant, dans une étude en ouvert, avec une différence absolue de + 5 mois, jugée cliniquement pertinente par la Commission mais dont l'appréciation fine est rendue difficile en raison de l'hétérogénéité de la population en termes de nombres de lignes antérieures de traitement reçues. Pour rappel, une différence absolue de + 2 mois en termes de survie sans progression a été démontrée avec pomalidomide en association avec la dexaméthasone versus la dexaméthasone seule ;

- L'absence de différence statistiquement significative en termes de survie globale dans deux analyses intermédiaires (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente d'une analyse finale prévue au protocole ;
- Le profil de tolérance spécifique de SARCLISA (isatuximab) marqué par des réactions liées à la perfusion, des neutropénies, des infections notamment des voies respiratoires supérieures, des troubles digestifs (nausées, diarrhées), comme avec l'autre anticorps anti-CD38 DARZALEX (daratumumab). Des cancers secondaires ont également été rapportés dans l'étude ICARIA-MM chez 6 patients (3,9 %) traités par SARCLISA (isatuximab) plus pomalidomide et dexaméthasone et chez 1 patient (0,7 %) traité par pomalidomide et dexaméthasone, notamment 5 cas de carcinome épidermoïde cutané. Le risque de second cancer fait l'objet d'un suivi via les activités de pharmacovigilance de routine (non mentionné comme risque important dans le PGR à ce jour) ;
- Les incertitudes sur la place de SARCLISA (isatuximab) en association à IMNOVID (pomalidomide) et dexaméthasone en 3^{ème} ligne, considérant :
 - l'absence de donnée comparative par rapport à DARZALEX (daratumumab) en monothérapie, comparateur cliniquement pertinent chez les patients en rechute et réfractaire ayant reçu un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur. En particulier l'étude ICARIA-MM ne permet pas de documenter le bénéfice d'utiliser d'emblée la triple association SARCLISA (isatuximab) plus pomalidomide et dexaméthasone par rapport à l'utilisation séquentielle de pomalidomide plus dexaméthasone et DARZALEX (daratumumab) en monothérapie,
 - le fait que IMNOVID (pomalidomide) puisse être utilisé dès la première rechute (2^{ème} ligne) en association au bortézomib et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu du lénalidomide, et que sa place a vocation à se restreindre en 3^{ème} ligne et plus, avec une utilisation de plus en plus importante en pratique d'une association d'un anticorps anti-CD38 avec pomalidomide et dexaméthasone en 3^{ème} ligne et plus selon les experts;
 - l'absence de donnée robuste permettant d'étayer l'intérêt de la ré-utilisation d'un anticorps anti-CD38 comme SARCLISA (isatuximab) chez les patients prétraités par un anticorps anti-CD38 dans une ligne antérieure, dans un contexte où la stratégie thérapeutique a évolué et DARZALEX (daratumumab) est désormais un standard de traitement en association dans différents protocoles dès la première ligne. Les patients réfractaires à un anti-CD38 étaient exclus de l'étude ICARIA-MM et seulement 0,6% des patients du groupe Isa-Pd ont été traités antérieurement par un anti-CD38. Il est noté que dans le premier rapport d'ATU de cohorte, 22% des patients ont été traités antérieurement par DARZALEX (daratumumab), sans précision s'ils étaient réfractaires ou non.

Il est souligné que DARZALEX (daratumumab) est en cours d'évaluation dans une étude clinique de phase 3 en association au pomalidomide et à la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP).

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 ICARIA-MM, 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 démontrée.

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

07.6 Programme d'études

Quatre études de phase 3 sont en cours avec SARCLISA (isatuximab) dans le traitement du myélome multiple (cf. tableau ci-dessous).

Etude	Titre	Statut
IKEMA	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone versus carfilzomib + dexaméthasone chez des patients ayant un myélome multiple en rechute et/ou réfractaires ayant reçu entre 1 et 3 traitements antérieurs	Recrutement terminé 1 ^{ers} résultats obtenus en mai 2020 Résultats finaux attendus en novembre 2023
IMR07	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association VRd versus VRd chez des patients ayant un myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à une ASCP	Recrutement en cours 1 ^{ers} résultats attendus en décembre 2022 Résultats finaux attendus en janvier 2025
GMMG HD7	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association VRd versus VRd en traitement d'induction d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez des patients éligibles à une ASCP	Recrutement en cours 1 ^{ers} résultats attendus en mai 2025 Résultats finaux attendus en décembre 2025
EFC 15992	Etude de phase III, en ouvert, multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'isatuximab en association Rd versus Rd chez des patients ayant un myélome multiple indolent à haut risque	Recrutement non débuté 1 ^{ers} résultats attendus en décembre 2027 Résultats finaux attendus en avril 2033

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan^{23,24,25}.

Il n'existe pas de traitement standard d'une rechute ou d'une progression du myélome multiple selon la Société Française d'Hématologie²⁶. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

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

²³ DARZALEX en association au protocole VTD. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

²⁴ DARZALEX en association au protocole Rd. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

²⁵ DARZALEX en association au protocole MPV. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

²⁶ 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)

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 ultérieures²⁷. 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. Enfin, DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMID, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures^{28,29}.

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 après échec d'un anticorps anti-CD38 et les patients étaient le plus souvent en situation d'impasse thérapeutique. BLENREP (belantamab mafodotin) dispose depuis août 2020 d'une AMM 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 (en cours d'évaluation par la CT).

Place de SARCLISA dans la stratégie thérapeutique :

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.

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 2^{ème} rechute. En effet DARZALEX (daratumumab) en monothérapie est toujours une option chez les patients ayant reçu un IP et un immunomodulateur.

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.

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.

²⁷IMNOVID en association à la dexaméthasone. Avis de la Commission de la Transparence du 22/04/2020

²⁸ DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017

²⁹ DARZALEX. Avis de la Commission de la Transparence du 17 avril 2019

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 pomalidomide et dexaméthasone (Isa-Pd) par rapport à Pd (différence absolue de + 5 mois), 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 ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, notamment IMNOVID (pomalidomide) en association à la dexaméthasone ainsi que DARZALEX (daratumumab) en monothérapie, ainsi que les soins de support.
- ▶ 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 (cf. chapitre 08).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie, notamment à partir de la 2^{ème} rechute,
 - de son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins par rapport aux protocoles utilisés à partir de la 2^{ème} 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,
 - 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),
- SARCLISA (isatuximab) en association au pomalidomide 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 de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- 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,
- 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 deux analyses intermédiaires en l'attente de l'analyse finale de la survie globale,
- et de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

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.

09.3 Population cible

Selon son AMM, la population cible de SARCLISA (isatuximab) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone correspond aux patients ayant un myélome multiple 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.

Selon les données de Santé Publique France publiées en 2019, l'incidence annuelle du myélome multiple en 2018 serait de 5 442 cas³⁰.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20%³¹ (soit 820 à 1 090 patients). Le pourcentage de patients symptomatiques ayant recours à un traitement de 3^{ème} ligne peut être approché à l'aide des données issues d'une étude observationnelle réalisée dans 7 pays européens dont la France en 2014. Selon cette étude il serait de 38%³².

Par conséquent, la population cible de SARCLISA (isatuximab) peut être estimée au maximum à 1 800 patients par an, en faisant l'approximation que la totalité des patients en 3^{ème} ligne ont été traités précédemment par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, en l'absence de données permettant d'estimer ce pourcentage.

³⁰ 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/>

³¹ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management.

³² Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 2016; 175:66-76.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Autres demandes

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, sans disposer de SARCLISA (isatuximab). Cet avis tient compte de l'apport de SARCLISA (isatuximab) dans la stratégie thérapeutique.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1 ^{er} juillet 2020 Date d'examen et d'adoption : 18 novembre 2020
Parties prenantes	Oui (AF3M – Association Française des Malades du Myélome multiple)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<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)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 30/05/2020 (procédure centralisée) Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative à partir du 29 juillet 2019, puis ATU de cohorte entre le 23 décembre 2019 et le 1 ^{er} 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).
Code ATC	L01XC38

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

Tableau 11. 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"> - Réponse complète comme décrite ci-dessous - associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal - et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie
Réponse complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunofixation du sérum et des urines négative - et disparition de tout plasmocytome des tissus mous - et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Très bonne réponse partielle (TBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse - ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique - et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h - Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. - Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. - En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
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"> - immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) - immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) - 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 > 100 mg/L) - pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$) <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/μl).</p>

Analyse en sous-groupes du critère de jugement principal SSP – étude ICARIA-MM (population ITT)

