

INDICATIONS AMM

EMA/RCP Sarclisa® Rév. 5 du 03/10/2022

- Myélome multiple en rechute et réfractaire, traitement en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients adultes 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

AMM européenne	■ 30/05/2020
Avis de la transparence	■ 18/11/2020
Agrément aux collectivités	■ JO 12/01/2023
Liste en sus	■ JO 12/01/2023

SMR important, ASMR IV par rapport à l'association pomalidomide + dexaméthasone compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de l'isatuximab au pomalidomide plus dexaméthasone (protocole Isa-Pd) par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone (Pd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec un gain médian de + 5 mois (HR = 0,596 ; IC_{95%} [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.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Pd, 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** dans cette indication. 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, le 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 l'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 l'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 l'isatuximab au long cours, comme elle l'a fait pour le daratumumab. Un **excès d'épisodes infectieux**, notamment des voies respiratoires (y compris à germes opportuniste parfois sévères) a été observé dans le groupe de l'étude recevant isatuximab. La balance bénéfice/risque de la poursuite des injections d'isatuximab au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

La Commission précise qu'il **n'est pas envisageable de traiter un patient dans cette indication AMM, sans disposer d'isatuximab**.

Pertinence scientifique :

► Etude ICARIA-MM, de phase 3, contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 307 patients.

- Myélome multiple, traitement en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur

AMM européenne	■ 30/05/2020
Avis de la transparence	■ <u>20/10/2021</u>
Agrément aux collectivités	■ JO <u>12/01/2023</u>
Liste en sus	■ JO <u>12/01/2023</u>

SMR important, ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone compte tenu :
- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de l'isatuximab à carfilzomib plus dexaméthasone (protocole Isa-Kd) par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone (Kd), en termes de survie sans progression (critère de jugement principal), avec néanmoins une différence absolue non quantifiable lors de l'analyse principale (HR = 0,531 ; IC_{99%} [0,318 - 0,889]), après un suivi médian de 20,7 mois,
- et du profil de tolérance, cohérent avec celui connu pour les anticorps antiCD38, marqué notamment par les infections et les neutropénies fébriles,
mais :
- de l'absence de démonstration à ce jour d'un bénéfice en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans l'attente de l'analyse finale de la survie globale,
- et de l'absence de données robustes sur la qualité de vie.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de la supériorité du protocole Isa-Kd, démontrée par rapport à l'association Kd en termes de survie sans progression et dans l'attente des résultats finaux en termes de survie globale, **l'association Isa-Kd est une option de traitement à privilégier par rapport à l'association Kd** dans cette indication. La place du protocole Isa-Kd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2^{ème} ligne, en particulier les protocoles incluant l'autre anticorps anti-CD38 daratumumab et un inhibiteur du protéasome, comme le protocole KdD (carfilzomib, daratumumab et dexaméthasone) et le protocole DVd (daratumumab, bortézomib et dexaméthasone) ou un immunomodulateur comme le protocole DRd (daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone), **n'est pas connue**. Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en 1^{ère} ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité. Du fait du mécanisme d'action similaire, ciblant le récepteur CD38, et de la non inclusion dans l'étude IKEMA de patients réfractaires à un anticorps anti-CD38 reçu dans une ligne de traitement antérieure (critère de non-inclusion), la Commission **ne recommande pas l'utilisation d'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 d'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 d'isatuximab au long cours, comme elle l'a fait pour daratumumab. Un **excès d'épisodes infectieux, notamment des voies respiratoires** (y compris à germes opportunistes), parfois sévères a été observé dans le groupe de l'étude IKEMA recevant isatuximab. La balance bénéfique/risque de la poursuite des injections d'isatuximab au long cours doit ainsi être ré-évaluée régulièrement, avant chaque administration, et particulièrement en cas de survenue d'épisode infectieux.

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III (IKEMA), contrôlée, randomisée, ouverte, de supériorité, réalisée chez 302 patients.