

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

isatuximab

SARCLISA 20 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Inscription : extension du périmètre de
remboursement

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. »

| | |
|---|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | L'association de SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole IsaVRd) constitue un traitement de première intention dans le traitement d'induction des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de données comparatives, la place du protocole IsaVRd par rapport au protocole DVRd (associant le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone au daratumumab suivi par un traitement d'entretien par le daratumumab et le lénalidomide), et au protocole DVTd (associant le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone au daratumumab), ne peut être définie. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM. |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | Un progrès thérapeutique de l'association de SARCLISA (isatuximab), au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone en traitement d'induction (protocole IsaVRd) par rapport à l'association du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone en traitement d'induction (protocole VRd). Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> – la démonstration de la supériorité de l'association SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone en phase d'induction (IsaVRd) par rapport à l'association bortézomib, lénalidomide et |

dexaméthasone (VRd), dans la partie 1 (induction) de l'étude GMMG-HD7, de phase III, randomisée (double randomisation), en ouvert, sur :

- le taux de MRD négative au seuil 10^{-5} à la fin de l'induction, critère de jugement principal, avec un taux de 50,5 % dans le groupe IsaVRd versus 35,6 % dans le groupe VRd, soit une différence absolue de 14,8 points de pourcentage (IC_{95%} [7,32 ; 22,28]) ;
- la SSP, à partir de la 1^{ère} randomisation, indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-R ou IsaVRd-IsaR versus VRd-R ou VRd-IsaR), premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, après un suivi médian de 49,31 mois, avec un HR = 0,70 ; (IC_{95%} [0,52 ; 0,95] ; p unilatéral = 0,0113), ainsi que la SSP selon le schéma d'induction chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul (IsaVRd-R versus VRd-R), estimée par une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité, deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR = 0,62 ; (IC_{95%} [0,42 ; 0,91] ; p = 0,0066) ;

et malgré :

- le choix du taux de MRD négative à la fin de l'induction comme critère de jugement principal, correspondant à un critère intermédiaire évalué à un stade précoce de la prise en charge ; sans démonstration établie de sa validité en tant que critère de substitution d'un critère cliniquement pertinent ;
- les nombreux amendements substantiels du protocole et du plan d'analyse statistique, dont certains postérieurs à la fin des inclusions ;
- la réalisation en ouvert de l'étude ;
- la présence d'un déséquilibre dans la nature des événements observés entre les groupes sur la SSP à partir de la première randomisation, avec une incidence cumulée de décès sans progression plus élevée dans le groupe IsaVRd (34,7 %) que dans le groupe VRd (12,8 %), p = 0,038, test de Gray ;
- le comparateur (VRd) qui n'est pas le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle, en effet, ce protocole est peu utilisé en pratique courante ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux protocoles DVRd et DVTd en raison d'un développement concomitant ;
- l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale à partir de la première randomisation ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grade ≥ 3 , globalement comparable entre les groupes (63,6 % dans le groupe IsaVRd versus 61,3 % dans le groupe VRd), avec néanmoins une proportion plus élevée de neutropénies dans le groupe IsaVRd (16,1 % versus 4,0 %) ;

la Commission considère que SARCLISA 20 mg/ml (isatuximab), solution à diluer pour perfusion, en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone en phase d'induction (protocole IsaVRd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone en traitement d'induction (protocole VRd).

| | |
|---------------------------|---|
| Population cible | La population cible est estimée entre 1 305 et 1 850 patients. |
| Demande de données | La Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés de l'étude GMMG-HD7 (partie 1 et 2), notamment en matière de survie globale et de tolérance, lorsqu'ils seront disponibles. |

**Recommanda-
tions particu-
lières**

Sans objet.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 5 |
| 2. Environnement médical | 7 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 7 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 7 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 10 |
| 3.2.1 Etude GMMG-HD7 | 10 |
| 3.3 Profil de tolérance | 17 |
| 3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (GMMG-HD7) | 17 |
| 3.3.2 Données de tolérance issues des PBRER | 18 |
| 3.3.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques | 19 |
| 3.4 Modification du parcours de soins | 19 |
| 3.5 Programme d'études | 19 |
| 4. Discussion | 20 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 21 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 21 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 22 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 22 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 22 |
| 5.5 Population cible | 23 |
| 5.6 Demande de données | 24 |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission | 24 |

1. Contexte

| | |
|--|---|
| Résumé du motif d'évaluation | Extension d'indication |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. » |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | isatuximab (L01FC02) SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon de verre de 5 ml (CIP : 34009 550 740 4 5) – 1 flacon de verre de 25 ml (CIP : 34009 550 740 6 9) |
| Liste concernée | Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Exploitant) |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date initiale (procédure centralisée) : 30/05/2020 Date des rectificatifs et teneur : – 15/04/2021 : extension d'indication en association au carfilzomib et à la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur. – 20/01/2025 : extension d'indication en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à une autogreffe de cellules souches. – 18/07/2025 : extension d'indication en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. Des mesures additionnelles de réduction des risques ont été mises en place pour le risque d'interférence pour le typage sanguin (test de Coombs indirect positif). L'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 2.1). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non |
| Conditions et statuts | – Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en oncologie ou en hématologie ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS) • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) |
| Posologie dans l'indication évaluée | En traitement d'induction, la dose recommandée de SARCLISA est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse en association avec [...] le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone (IsaVRd). Pour plus de précision, se référer au RCP. |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'anticorps monoclonaux anti-CD38. |

| | |
|--|---|
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : SARCLISA (isatuximab) est pris en charge en Allemagne dans l'indication de l'AMM, et est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Pour les Etats-Unis : la FDA a approuvé SARCLISA (isatuximab) dans une indication superposable à celle évaluée. |
| Autres indications de l'AMM | <p>SARCLISA (isatuximab) est également indiqué dans le myélome multiple, en association, à partir de la deuxième ligne de traitement, ainsi qu'en première ligne chez les patients inéligible à une greffe autologue de cellules souches (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p> |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>La Commission a déjà évalué SARCLISA (isatuximab) dans l'indication suivante : « 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. » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone (avis du 18/11/2020¹).</p> <p>Dans son avis du 20/10/2021², la Commission a évalué SARCLISA (isatuximab) dans l'indication suivante : « en association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur. », et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone.</p> <p>Par ailleurs, dans son avis du 23/07/2025³, la CT a également évalué SARCLISA (isatuximab) dans l'indication suivante : « en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligible à une autogreffe de cellules souches. », et lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie actuelle du traitement de première ligne du myélome multiple nouvellement diagnostiqué de l'adulte inéligible à une greffe autologue de cellules souches.</p> |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 1er avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) de l'association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) – Expertise externe : Oui |

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 18 novembre 2020 relatif à la spécialité SARCLISA (isatuximab). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 octobre 2021 relatif à la spécialité SARCLISA (isatuximab). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19256_SARCLISA_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_modifiee16112021_CT19256.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 23 juillet 2025 relatif à la spécialité SARCLISA (isatuximab). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21232_SARCLISA_PIC_EI_AvisDef_CT21232.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple (MM) est une maladie rare, caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse hématopoïétique. Cette prolifération s'accompagne le plus souvent de la sécrétion en quantité excessive d'une immunoglobuline monoclonale complète ou de parties de celle-ci dans le sang et/ou les urines. Dans 99 % des cas, le myélome multiple est précédé d'un état prémyélomateux indolent, correspondant à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS).

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

Le myélome multiple peut entraîner une atteinte osseuse douloureuse, parfois associée à une hypercalcémie et/ou à des complications neurologiques d'origine compressive (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, des complications liées à la production de l'immunoglobuline monoclonale peuvent également survenir, incluant notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité ou des atteintes d'organes liées à une amylose. Par ailleurs, une insuffisance médullaire, caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par la survenue d'infections, parfois graves, dès le diagnostic ou au cours des phases évolutives de la maladie. A cela peut s'ajouter un impact psychologique important et une qualité de vie dégradée, marquée notamment par la fatigue. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Malgré les progrès thérapeutiques, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Son évolution est marquée par une alternance de phases de rechutes et de rémissions successives, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁴.

2.2 Prise en charge actuelle

La classification actuelle du MM, élaborée selon les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG)⁵, distingue deux catégories de patients ; les patients asymptomatiques pour lesquels il est actuellement recommandé une simple surveillance, et les patients symptomatiques nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients symptomatiques, le traitement de première ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à

⁴ Institut national du cancer. Le myélome multiple : l'essentiel. MAJ le 16/12/2024. Disponible sur : <https://en-www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/myelome-multiple/comprendre-la-maladie/l-essentiel>

⁵ Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., & Palumbo, A. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70442-5)

l'ACSP, les recommandations françaises (IFM)⁶ et internationales (EHA-EMN⁷, NCCN⁸) préconisent un traitement d'induction, suivi d'une ACSP, puis d'un traitement de consolidation par la même association que celle utilisée en induction, et enfin d'un traitement d'entretien.

Conformément aux recommandations européennes EHA-EMN⁷, mises à jour en 2025, les options thérapeutiques en traitement d'induction et de consolidation sont :

- le protocole DVRd (daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) ;
- le protocole IsaVRd (isatuximab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone).

En cas d'indisponibilité de ces schémas, les associations DVTd (daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone) ou VRd seul (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) peuvent être envisagées.

Les recommandations américaines NCCN⁸, publiées en 2025, mentionnent quant à elles en traitement d'induction et de consolidation :

- le protocole DVRd (daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) comme schéma préférentiel ;
- le protocole VRd seul (bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) avec possibilité d'utiliser le carfilzomib à la place du bortézomib ;
- le protocole IsaVRd (isatuximab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|--|--|--|-----------|--------------------------------------|
| Inhibiteurs du protéasome | | | | |
| VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques | En association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. | 02/03/2016 (réévaluation) | Important | ASMR III |
| Anticorps anti-CD38 | | | | |
| DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag | En association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. | 22/04/2020 (extension d'indication) | Important | ASMR IV par rapport au protocole VTd |

⁶ IFM. Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome sur le traitement d'induction et l'entretien des patients éligibles au traitement intensif. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/recommandations_de_lintergroupe_francophone_du_myelome_sur_le_traitement_dinduction_et_lentretien_des_patients_eligibles_au_traitement_intensif_314080/article.phtml?tab=texte

⁷ Dimopoulos MA, et al. On behalf of the European Hematology Association and European Myeloma Network. EHA-EMN Evidence Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41571-025-01041-x>

⁸ National Comprehensive Cancer Institute. Multiple Myeloma. Version 1.2025

| | | | | |
|--|--|--|-----------|--------------------------------------|
| DARZALEX (daratumumab) Janssen-Cilag | En association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. | 14/05/2025 (extension d'indication) | Important | ASMR IV par rapport au protocole VRd |
|--|--|--|-----------|--------------------------------------|

Le protocole VRd, associant le VELCADE (bortézomib), le REVLIMID (lénalidomide) et la dexaméthasone, est utilisé hors AMM dans le traitement d'induction et de consolidation chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. Il est recommandé par les recommandations françaises⁶, européennes⁷ et américaines⁸.

Les protocoles suivants sont donc considérés comme des CCP du protocole IsaVRd en première ligne de traitement d'induction et de consolidation du myélome multiple chez des patients éligibles à une greffe de cellules souches :

- le protocole VRd (bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) ;
- le protocole DVRd (daratumumab + bortézomib + lénalidomide + dexaméthasone) ;
- le protocole VTd (bortézomib, thalidomide, dexaméthasone) ;
- le protocole DVTd (daratumumab, bortézomib, thalidomide, dexaméthasone).

A noter que DARZALEX (daratumumab) en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (protocole DVTd) a obtenu une AMM le 20/01/2020, et en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone suivi par un traitement d'entretien par le daratumumab et le lénalidomide (protocole DVRd), une AMM le 20/09/2024. Ces associations n'étaient par conséquent pas disponibles à la date de réalisation de l'étude de SARCLISA (isatuximab) dans l'indication concernée par le présent avis (date de début d'inclusion : 23/10/2018), compte tenu d'un développement concomitant.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il subsiste un besoin de disposer de traitements permettant de prolonger la survie globale tout en améliorant la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SARCLISA (isatuximab) en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole IsaVRd) repose sur les résultats de la partie 1 (induction) de l'étude GMMG-HD7, de phase III, randomisée (double randomisation) réalisée chez des patients adultes âgés de 18 à 70 ans atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.

Cette étude académique est constituée de 2 parties :

- partie 1 évaluant l'ajout de SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRd) en tant que traitement d'induction avant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (IsaVRd versus VRd) ;

- partie 2 évaluant l'ajout de SARCLISA (isatuximab) au lénalidomide (R) en tant que traitement d'entretien après l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (IsaR versus R).

Seuls les résultats de la partie 1 (traitement d'induction) de l'étude seront présentés dans cet avis. Les résultats de la partie 2 (traitement d'entretien) de l'étude GMMG-HD7 ne sont pas encore disponibles.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude GMMG-HD7

Objectif et schéma de l'étude

Etude de phase III, randomisée (double randomisation), en ouvert, conduite exclusivement en Allemagne, dont l'objectif de la partie 1 a été de comparer le schéma IsaVRd (isatuximab + bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone) au schéma VRd **en traitement d'induction** chez des patients adultes atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une autogreffe de cellules souches. La première randomisation (partie 1) a été stratifiée sur la classification selon le système international révisé de stadification (*revised international staging system*, R-ISS) à l'inclusion (I/II versus III versus non classifié).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de la partie 1 a été **la négativité de la MRD (*Minimal Residual Disease*) après l'induction** (évaluée par cytométrie en flux avec une sensibilité d'au moins 10^{-5}), définie comme la proportion de patients présentant une MRD négative après la phase d'induction dans la population ITT-IND.

L'analyse était prévue lorsque le dernier échantillon de MRD à la fin de la phase d'induction aurait été collecté et analysé.

Les critères de jugement secondaires de la partie 1 hiérarchisés, avec contrôle du risque alpha dans la population ITT-IND, ont été :

- Survie sans progression (SSP) à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-IsaR ou IsaVRd-R versus VRd-IsaR ou VRd-R), définie comme le délai entre la 1^{ère} randomisation et la progression ou le décès, quelle qu'en soit la cause.
- SSP à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma de traitement d'induction, estimée par une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité (*inverse probability weighting*, IPW)⁹, chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul (IsaVRd-R versus VRd-R).
- Survie globale (SG) à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma de traitement d'induction (IsaVRd-R versus VRd-R), définie comme le délai entre la 1^{ère} randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause, estimée par IPW⁹, chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul (IsaVRd-R versus VRd-R).
- SG à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-IsaR ou IsaVRd-R versus VRd-IsaR ou VRd-R).

⁹ La règle de pondération était la suivante : poids égal à 2 pour les patients randomisés pour recevoir le traitement R pendant la phase d'entretien, égal à 1 pour les patients qui n'ont pas eu la 2^{ème} randomisation ou qui ont eu un événement avant la 2^{ème} randomisation (quel que soit le groupe d'entretien) et égal à 0 pour les patients randomisés pour recevoir le traitement IsaR pendant la phase d'entretien.

La progression de la maladie était définie selon les critères de l'IMWG, reposant sur des paramètres biologiques et radiologiques.

Une analyse intermédiaire de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation était prévue lorsqu'environ 120 événements de SSP avaient été observés. Elle n'a pas été réalisée. L'analyse finale de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation était prévue lorsqu'environ 159 événements de SSP avaient été observés.

La SG à partir de la 1^{ère} randomisation devait être testée lors de l'analyse finale de l'étude, lorsqu'environ 211 événements de SSP avaient été observés depuis la 2^{ème} randomisation. Il est à noter que des analyses de futilité de la SG à partir de la 1^{ère} randomisation étaient prévues au protocole aux analyses intermédiaire et finale de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation.

Afin de tenir compte du risque alpha global de l'étude (alpha unilatéral fixé à 2,5 %), une approche graphique séquentielle de groupe a été utilisée¹⁰. En cas de significativité statistique du critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient testés séquentiellement selon cette procédure.

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

L'étude a débuté le 23/10/2018 (1^{er} patient inclus) jusqu'au 22/09/2020 (dernier patient inclus) et la date d'extraction des données pour l'analyse principale d'efficacité a été le 31/01/2024.

Il est à noter que le protocole initial ainsi que les premières versions du plan d'analyse statistique relevaient du groupe coopérateur GMMG (*German-Speaking Myeloma Multicenter Group*). Le laboratoire a ensuite élaboré plusieurs versions successives du plan d'analyse statistique spécifiques à l'Union européenne. De nombreux amendements substantiels du protocole et du plan d'analyse statistique sont intervenus, dont certains après la fin des inclusions. Ces modifications ont notamment concerné la définition et la hiérarchisation des critères secondaires clés, les modalités de contrôle du risque alpha, les règles de censure dans des analyses de sensibilité, ainsi que le caractère indépendant ou non de l'analyse des deux parties de l'étude.

Traitements reçus

Un total de 662 patients a été randomisé dans la partie 1 (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir en phase d'induction :

- Groupe IsaVRd (n = 331) : isatuximab en association au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone. L'isatuximab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg selon le calendrier suivant : au cycle 1, aux jours 1, 8, 15, 22 et 29 et aux cycles 2 et 3, aux jours 1, 15 et 29.
- Groupe VRd (n = 331) : bortézomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone.

La première randomisation (partie 1) a été stratifiée sur la classification selon le système international révisé de stadification (*revised international staging system ; R-ISS*) à l'inclusion (I/II versus III versus non classifié).

A l'issue de la phase d'induction, tous les patients ont reçu un traitement d'intensification comprenant :

- une mobilisation des cellules souches associant cyclophosphamide, doxorubicine et dexaméthasone (CAD) ainsi qu'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) ;
- une chimiothérapie à haute dose, consistant en l'administration de melphalan à la dose de 200 mg/m², suivie d'une autogreffe de cellules souches, initiée 4 à 6 semaines après le schéma CAD.

¹⁰ Luo, Quan, Some Multiplicity Adjustment Procedures for Clinical Trials with Sequential Design and Multiple Endpoints, 2023.

Chez les participants n'ayant pas obtenu de réponse complète après la première chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches, ainsi que chez l'ensemble des participants présentant un profil cytogénétique à haut risque à l'inclusion, défini comme la présence d'une del(17p) et/ou d'une translocation t(4;14) et/ou d'une translocation t(14;16), une seconde chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches devait être réalisée dans un délai de 3 mois.

Aucune phase de consolidation n'était prévue dans le protocole entre l'intensification et le traitement d'entretien.

Population de l'étude

Parmi les 662 patients randomisés, 330 (99,7 %) et 328 (99,1 %) ont été traités respectivement dans les groupes IsaVRd et VRd. Tous les patients randomisés ont été inclus dans la population d'analyse ITT-IND. Un (0,3 %) patient du groupe IsaVRd n'a pas reçu de traitement en raison de son décès et 3 (0,9 %) patients du groupe VRd en raison de déviations au protocole. Au total, 312 (94,3 %) patients du groupe IsaVRd et 292 (88,2 %) patients du groupe VRd ont terminé la phase d'induction. Parmi les 18 (5,4 %) patients du groupe IsaVRd et les 35 (10,6 %) patients du groupe VRd ayant arrêté définitivement le traitement de l'étude pendant la phase d'induction, les principales raisons d'arrêt ont été la survenue d'événements indésirables (EI), avec une fréquence respectivement de 2,1 % et 2,4 % dans les deux groupes. Il est à noter qu'un patient du groupe VRd n'a pas terminé la phase d'induction, mais a tout de même été inclus dans la phase d'intensification. Environ un tiers des patients ont reçu antérieurement de la dexaméthasone.

A noter que davantage de patients dans le groupe VRd (34 %) que dans le groupe IsaVRd (25,6 %) ont reçu une seconde chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches.

Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 59,5 ans, avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (76,1 %). La majorité des patients étaient des hommes (62,1 %) et caucasiens (99,1 %). La plupart des patients avaient un score pronostique R-ISS II (61,0 %), avec une proportion plus élevée dans le groupe IsaVRd (65,9 %) que dans le groupe VRd (56,2 %) et un risque cytogénétique standard (74,0 %).

Le délai médian entre le diagnostic initial de MM et la randomisation a été de 0,82 mois pour le groupe IsaVRd contre 0,85 mois pour le groupe VRd.

Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT-IND)

| | VRd (N = 331) | IsaVRd (N = 331) | Total (N = 662) |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Age, ans | | | |
| Moyenne (ET) | 58,69 (7,96) | 58,28 (7,39) | 58,49 (7,68) |
| Médiane (min ; max) | 60,00 (26,0 ; 70,0) | 59,00 (37,0 ; 70,0) | 59,50 (26,0 ; 70,0) |
| Groupe d'âge 1 (ans), n (%) | | | |
| < 65 ans | 246 (74,3) | 258 (77,9) | 504 (76,1) |
| ≥ 65 à < 70 ans | 73 (22,1) | 63 (19,0) | 136 (20,5) |
| ≥ 70 ans | 12 (3,6) | 10 (3,0) | 22 (3,3) |
| Groupe d'âge 2 (ans), n (%) | | | |

| | | | |
|---|------------|------------|------------|
| < 65 ans | 246 (74,3) | 258 (77,9) | 504 (76,1) |
| ≥ 65 | 85 (25,7) | 73 (22,1) | 158 (23,9) |
| Groupe d'âge 3 (ans), n (%) | | | |
| < 50 ans | 40 (12,1) | 40 (12,1) | 80 (12,1) |
| ≥ 50 à < 65 ans | 206 (62,2) | 218 (65,9) | 424 (64,0) |
| ≥ 65 ans | 85 (25,7) | 73 (22,1) | 158 (23,9) |
| Sexe, n (%) | | | |
| Masculin | 207 (62,5) | 204 (61,6) | 411 (62,1) |
| Féminin | 124 (37,5) | 127 (38,4) | 251 (37,9) |
| Ethnie, n (%) | | | |
| Caucasien | 329 (99,4) | 327 (98,8) | 656 (99,1) |
| Autre | 2 (0,6) | 4 (1,2) | 6 (0,9) |
| Sous-type de MM, n (%) | | | |
| IgG | 194 (58,6) | 194 (58,6) | 388 (58,6) |
| IgA | 69 (20,8) | 68 (20,5) | 137 (20,7) |
| IgM | 3 (0,9) | 1 (0,3) | 4 (0,6) |
| IgD | 2 (0,6) | 4 (1,2) | 6 (0,9) |
| Chaîne légère kappa uniquement | 44 (13,3) | 51 (15,4) | 95 (14,4) |
| Chaîne légère lambda uniquement | 19 (5,7) | 13 (3,9) | 32 (4,8) |
| Statut biclonal, n (%) | | | |
| Oui | 3 (0,9) | 5 (1,5) | 8 (1,2) |
| Non | 328 (99,1) | 326 (98,5) | 654 (98,8) |
| Stade R-ISS, n (%) | | | |
| Stade I | 99 (29,9) | 77 (23,3) | 176 (26,6) |
| Stade II | 186 (56,2) | 218 (65,9) | 404 (61,0) |
| Stade III | 26 (7,9) | 27 (8,2) | 53 (8,0) |
| Non classifié | 20 (6,0) | 9 (2,7) | 29 (4,4) |
| Risque cytogénétique, n (%) | | | |
| Anomalies chromosomiques à haut risque ^a | 66 (19,9) | 58 (17,5) | 124 (18,7) |
| Anomalies chromosomiques à risque standard | 236 (71,3) | 254 (76,7) | 490 (74,0) |
| Inconnu/manquant | 29 (8,8) | 19 (5,7) | 48 (7,3) |
| del(17p)^b | | | |
| Oui | 34 (10,3) | 25 (7,6) | 59 (8,9) |
| Non | 271 (81,9) | 287 (86,7) | 558 (84,3) |
| Inconnu/manquant | 26 (7,9) | 19 (5,7) | 45 (6,8) |
| t(4 ;14)^b | | | |
| Oui | 34 (10,3) | 33 (10,0) | 67 (10,1) |
| Non | 269 (81,3) | 279 (84,3) | 548 (82,8) |
| Inconnu/manquant | 28 (8,5) | 19 (5,7) | 47 (7,1) |

t(14 ;16)^b

| | | | |
|------------------|------------|------------|------------|
| Oui | 8 (2,4) | 9 (2,7) | 17 (2,6) |
| Non | 294 (88,8) | 300 (90,6) | 594 (89,7) |
| Inconnu/manquant | 29 (8,8) | 22 (6,6) | 51 (7,7) |

Statut ECOG

| | | | |
|------------------|------------|------------|------------|
| 0 ou 1 | 299 (90,3) | 295 (89,1) | 594 (89,7) |
| > 1 | 31 (9,4) | 35 (10,6) | 66 (10,0) |
| Inconnu/manquant | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 2 (0,3) |

a : l'anomalie chromosomique à haut risque est définie par la présence d'une del(17p) et/ou d'une translocation t(4;14) et/ou d'une translocation t(14;16).

b : l'anomalie a été considérée comme positive si elle était présente dans au moins 10 % des plasmocytes analysés.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT-IND)

Le taux de MRD négative au seuil 10^{-5} à la fin de l'induction (cut-off du 21/04/2021) a été de 50,5 % dans le groupe IsaVRd versus 35,6 % dans le groupe VRd, soit une différence absolue de 14,8 points de pourcentage (IC_{95%} [7,32 ; 22,28]).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'évaluer l'impact des données manquantes. Les résultats étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (population ITT-IND)**SSP à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-R ou IsaVRd-IsaR versus VRd-R ou VRd-IsaR)**

Après un suivi médian de 49,31 mois (cut-off du 31/01/2024), correspondant à l'analyse finale de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation, une supériorité du protocole IsaVRd par rapport au protocole VRd a été démontrée sur la survie sans progression indépendamment de la 2^{ème} randomisation avec un HR = 0,70 ; (IC_{95%} [0,52 ; 0,95] ; p = 0,0113), valeur inférieure au seuil prédéfini de 0,014 pour la significativité statistique.

Tableau 3 : Résultats de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (population ITT-IND)

| | VRd (N = 331) | IsaVRd (N = 331) |
|--|--------------------------|-----------------------------|
| Nombre d'événement (décès ou progression selon la survenue), n (%) | 94 (28,4) | 72 (21,8) |
| Progression, n (%) | 82 (87,2) | 47 (65,3) |
| Décès sans progression, n (%) | 12 (12,8) | 25 (34,7) |
| Nombre de patients censurés, n (%) | 237 (71,6) | 259 (78,2) |

Au total, 72 (21,8 %) et 94 (28,4 %) patients ont présenté un événement de progression ou de décès respectivement dans les groupes IsaVRd et VRd. Néanmoins, la nature de ces événements diffère entre les groupes, avec une proportion plus élevée de décès sans progression dans le groupe IsaVRd (25/72 événements, soit 34,7 %) que dans le groupe VRd (12/94 événements, soit 12,8 %), correspondant à une augmentation de l'incidence cumulée des décès sans progression (p = 0,038, test de Gray).

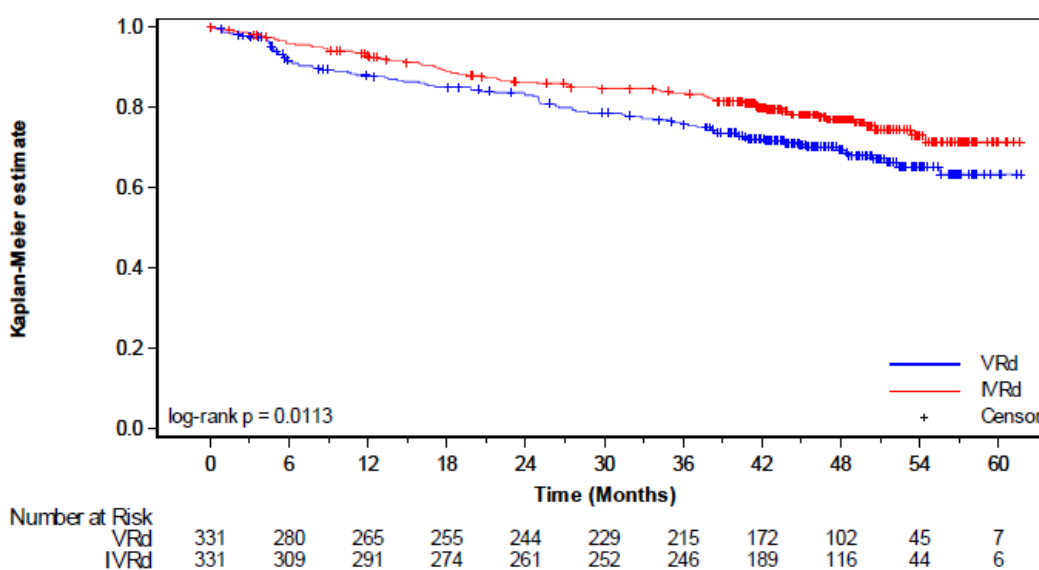
Il est à noter un nombre important de censures, notamment précoces, principalement liées à des pertes de vue et des changements de traitement. Ces censures sont possiblement informatives.

La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans les deux groupes de traitement.

Les résultats des analyses de sensibilité de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale.

Les résultats des analyses en sous-groupes sur la survie sans progression à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation ont été globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale. Toutefois, les résultats suggèrent une tendance différente pour les sous-groupes des patients âgés de 65 ans ou plus (HR = 0,95 ; (IC_{95%} [0,54 ; 1,66]), ou avec un statut ECOG supérieur à 1 (HR = 1,33 ; (IC_{95%} [0,55 ; 3,208]) ou avec des anomalies chromosomiques à haut risque (HR = 1,09 ; (IC_{95%} [0,62 ; 1,94]).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (population ITT-IND)



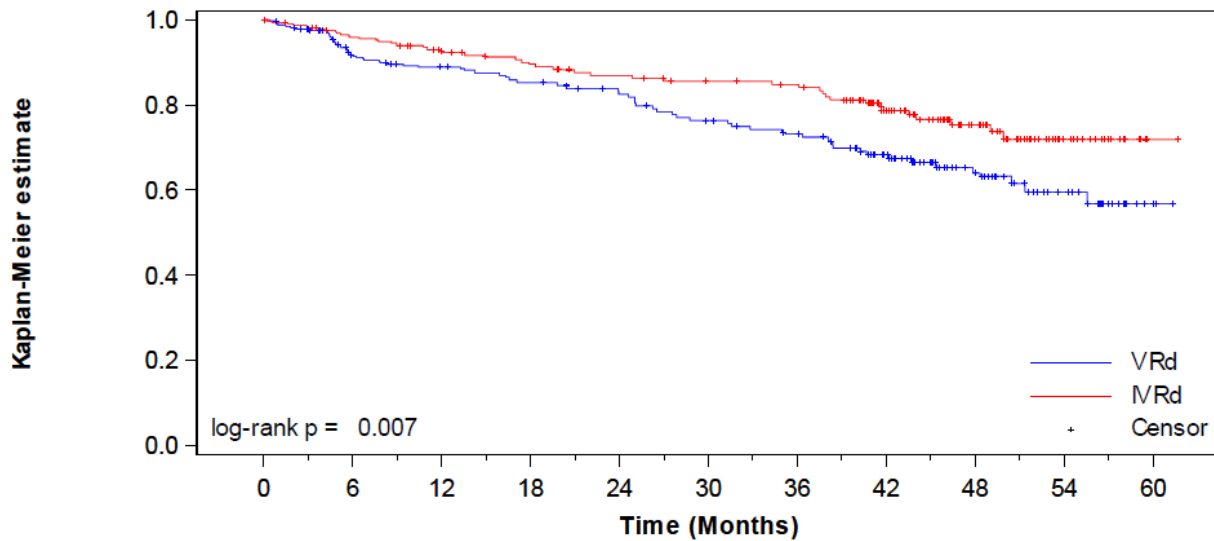
SSP à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma d'induction (IsaVRd-R versus VRd-R)

Après un suivi médian de 49,31 mois (cut-off du 31/01/2024), le protocole IsaVRd a démontré sa supériorité par rapport au protocole VRd sur la survie sans progression à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma d'induction (patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul), dans une analyse estimée par IPW avec un HR = 0,62 ; (IC_{95%} [0,42 ; 0,91] ; p = 0,0066), valeur inférieure au seuil prédéfini de 0,014 pour la significativité statistique.

La médiane de SSP n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Une analyse de sensibilité de la SSP, à partir de la première randomisation selon le schéma d'induction a été réalisée. Dans cette analyse, les patients randomisés pour recevoir l'isatuximab pendant la phase d'entretien ont été censurés à la date de la seconde randomisation. Les résultats obtenus ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma d'induction (population ITT-IND)



| Number at Risk | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| VRd | 204 | 153 | 140 | 132 | 124 | 113 | 105 | 83 | 48 | 24 | 3 |
| IVRd | 183 | 161 | 144 | 135 | 128 | 122 | 119 | 87 | 53 | 19 | 1 |

Survie globale à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma d'induction (IsaVRd-R versus VRd-R)

Lors de l'analyse de futilité de la SG à partir de la 1^{ère} randomisation selon le schéma d'induction (suivi médian de 49,31 mois), estimée par IPW, le HR a été de 1,04 ; IC_{95%} ([0,62 ; 1,74]), le seuil prédéfini de futilité a été fixé à 1,2. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Survie globale à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-R ou IsaVRd-IsaR versus VRd-R ou VRd-IsaR)

Lors de l'analyse de futilité de la SG à partir de la 1^{ère} randomisation indépendamment de la 2^{ème} randomisation (suivi médian de 49,31 mois), le HR a été de 1,14 ; IC_{95%} ([0,75 ; 1,72]), le seuil prédéfini de futilité a été fixé à 1,15. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Au total, 49 (14,8 %) et 42 (12,7 %) décès ont été rapportés respectivement dans les groupes IsaVRd et VRd.

Il est à noter que l'analyse finale des données de survie globale est prévue au moment de l'analyse finale de la SSP à partir de la 2^{ème} randomisation.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été mesurée dans l'étude GMMG-HD7 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires : EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research on Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*), QLQ- MY20 (*EORTC Quality of Life Questionnaire-Multiple myeloma*) et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Questionnaire*). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques (GMMG-HD7)

La population de tolérance de la période d'induction (SAFE-IND) est composée des 658 patients randomisés dans la partie 1 de l'étude et ayant reçu au moins **une dose du traitement d'induction**, dont 330 et 328 patients dans les groupes IsaVRd et VRd, respectivement.

Sauf mention contraire, les données de tolérance présentées dans cet avis correspondent à celles recueillies pendant la période d'induction, définie comme la période comprise entre la première administration du traitement d'induction et jusqu'à 30 jours après la dernière administration de ce traitement.

La durée médiane d'exposition pour l'ensemble de la partie 1 (y compris l'induction, la mobilisation et la greffe 1 ou 2) a été de 45,43 semaines dans le groupe IsaVRd et de 45,07 semaines dans le groupe VRd. L'exposition médiane à l'induction étant de 18 semaines, l'exposition restante était liée à l'intensification.

Le tableau ci-dessous résume les événements indésirables survenus pendant la phase d'induction (population SAFE-IND).

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables survenus pendant la phase d'induction (population SAFE-IND)

| | VRd (N = 328) | IsaVRd (N = 330) |
|--|------------------|---------------------|
| Patients ayant présenté au moins un EI | 257 (78,4) | 273 (82,7) |
| Patients ayant présenté au moins un EI de grade ≥ 3 | 201 (61,3) | 210 (63,6) |
| Patients ayant présenté au moins un EI de grade 3-4 | 199 (60,7) | 208 (63,0) |
| Patients ayant présenté au moins un EI de grade 5 ^a | 7 (2,1) | 4 (1,2) |
| Patients ayant présenté un EIG | 120 (36,6) | 116 (35,2) |
| Patients ayant présenté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement | 14 (4,3) | 10 (3,0) |
| Patients ayant présenté au moins un EI d'intérêt particulier ^b | 2 (0,6) | 5 (1,5) |
| Patients ayant présenté au moins un EI ayant entraîné le décès | 7 (2,1) | 4 (1,2) |
| Patients ayant présenté au moins un EI lié au traitement ^c (tout grade) | 178 (54,3) | 210 (63,6) |
| Patients ayant présenté au moins un EI lié au traitement ^c à l'isatuximab (tout grade) | 0 | 159 (48,2) |
| Patients ayant présenté au moins un EI lié au traitement ^c au lénalidomide (tout grade) | 178 (54,3) | 196 (59,4) |

a : Les EI ont commencé pendant la période de traitement initial et ont entraîné un décès.

b : Les EI d'intérêt particulier incluaient une réaction liée à la perfusion de grade ≥ 3 , une grossesse, un surdosage et un cancer secondaire.

c : Les EI liés au traitement sont des EI liés à au moins un médicament de l'association.

Les événements indésirables de grade ≥ 3

La proportion d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été de 63,6 % dans le groupe IsaVRd et de 61,3 % dans le groupe VRd, avec respectivement 13 % et 10,1 % d'infections. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été : une neutropénie (16,1 % dans le groupe IsaVRd et 4,0 % dans le groupe VRd), une diminution de la numération de lymphocytes (11,2 % dans le groupe IsaVRd et 13,7 % dans le groupe VRd), une diminution de la numération des polynucléaires neutrophiles (respectivement 7,3 % et 3,0 %) et une lymphopénie (respectivement 3,3 % et 6,1 %).

Les événements indésirables graves

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 35,2 % des patients du groupe IsaVRd et 36,6 % des patients du groupe VRd. Les EI graves les plus fréquemment rapportés (chez au moins 2 % des patients) ont été (groupe IsaVRd versus VRd) : pneumonie (3,6 % versus 2,7 %), fièvre (3,3 % versus 3,4 %), diarrhée (2,1 % versus 2,7 %) et syncope (0,9 % versus 2,7 %).

Les événements indésirables ayant entraîné le décès

Au total, 10 décès (3,0 %) ont été rapportés dans le groupe IsaVRd et 14 décès (4,3 %) dans le groupe VRd. Parmi ceux-ci, 4 décès (1,2 %) dans chaque groupe sont survenus pendant la période de traitement d'induction, définie comme les décès survenus jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement d'induction.

Les décès survenus en période post-traitement d'induction, définie comme les décès survenus plus de 30 jours après la dernière administration du traitement d'induction, ont été au nombre de 6 (1,8 %) dans le groupe IsaVRd et de 10 (3,0 %) dans le groupe VRd.

Les événements indésirables ayant entraîné le décès (grade 5) ont été rapportés chez 4 patients (1,2 %) dans le groupe IsaVRd et 7 patients (2,1 %) dans le groupe VRd.

Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Réactions liées à la perfusion

Dans le groupe IsaVRd, pendant la phase d'induction, 42 événements (12,7 %) ont été rapportés, dont 2 (0,6 %) de grade 3 (une réaction liée à la perfusion et une réaction anaphylactique) et 1 (0,3 %) de grade 4 (réaction liée à la perfusion).

Hypersensibilité et syndrome de libération de cytokines

Pendant la phase d'induction, 55 patients (16,7 %) dans le groupe IsaVRd et 26 patients (7,9 %) dans le groupe VRd ont présenté des événements d'hypersensibilité et/ou un syndrome de libération de cytokines.

Cancers secondaires

Au cours de la partie 1 de l'étude (incluant les phases d'induction, d'intensification et le suivi des patients non randomisés secondairement), 2 patients dans le groupe IsaVRd et 4 patients dans le groupe VRd ont développé un cancer secondaire.

Au cours de la période d'induction, 2 patients ont été diagnostiqués avec un cancer secondaire : un cancer du pancréas dans le groupe IsaVRd et un cancer ovarien dans le groupe VRd.

3.3.2 Données de tolérance issues des PBRER

Les données du PBRER couvrent la période du 2 mars 2023 au 1er mars 2025. Au total, 3 252 patients ont été inclus dans le programme de développement clinique, dont 2 662 ont été traités par isatuximab. L'exposition cumulée à l'isatuximab en post-commercialisation a été estimée à 35 103 patients, depuis le lancement et jusqu'au 28 février 2025, dont 21 608 au cours de la période considérée.

Depuis le début de la commercialisation et jusqu'au 28 février 2025, 4 508 événements indésirables ont été rapportés en post-commercialisation, dont 1 986 au cours de la période couverte par le présent PBRER.

Au cours de la période couverte par ce PBRRER, deux signaux de sécurité, la réactivation du virus de l'hépatite B et le sepsis, ont fait l'objet d'une évaluation. Les données disponibles ont été jugées insuffisantes pour établir un lien de causalité avec l'isatuximab. Aucune nouvelle donnée significative de sécurité inattendue n'a été identifiée.

3.3.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de SARCLISA (isatuximab) (version 2.1 en date du 14 octobre 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

Pour ce risque important identifié, le laboratoire a mis en place des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR - une carte patient et un guide à destination des professionnels de santé et aux établissements de transfusion sanguine).

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|---|--|---|
| Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, patients éligibles à une autogreffe – phase d'entretien | | |
| GMMG HD7 | Essai de phase III randomisé évaluant le bénéfice de l'ajout de l'isatuximab à un traitement d'entretien par légalidomide chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué. | Résultats de la 2 ^{ème} partie de l'étude attendus en 2027 |
| Isatuximab formulation sous-cutanée + VRd pour la prise en charge des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué éligibles à une autogreffe | | |
| GMMG HD8 | Essai de phase III randomisé de non-infériorité évaluant un traitement d'induction associant légalidomide, bortézomib et dexaméthasone, en association à l'isatuximab administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe. | 2025 |

→ Dans d'autres indications

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|--|---|---------------------------|
| Isatuximab formulation sous-cutanée + VRd pour la prise en charge des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqués non-éligibles à une autogreffe | | |
| IsaSoCut IFM 2022-05 | Étude multicentrique de phase 2 sur l'association isatuximab par voie sous-cutanée plus bortézomib, légalidomide et dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligible à la greffe. | 2025 |

Isatuximab formulation sous-cutanée + KRd pour la prise en charge des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué éligibles à une autogreffe

| | | |
|--------------|--|-----------|
| EMN-24 ISKIA | Étude de phase III évaluant l'association isatuximab-carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (IsaKRd) versus carfilzomib-lénalidomide-dexaméthasone (KRd) chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches (essai IsKia). | 2025/2026 |
|--------------|--|-----------|

Isatuximab formulation sous-cutanée pour la prise en charge des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire

| | | |
|---------|---|------|
| IRAKLIA | Étude comparant l'isatuximab administré par voie sous-cutanée (SC) versus par voie intraveineuse (IV), en association au pomalidomide et à la dexaméthasone, chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR). | 2025 |
| IZALCO | Étude évaluant l'isatuximab administré par voie sous-cutanée en association au carfilzomib et à la dexaméthasone chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire. | 2025 |
| ITHACA | Étude évaluant l'isatuximab administré par voie sous-cutanée en association au carfilzomib et à la dexaméthasone chez des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et/ou réfractaire. | 2028 |

4. Discussion

Au total, l'association de SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (IsaVRd) en phase **d'induction** a démontré sa supériorité par rapport à l'association bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRd), dans la **partie 1 (induction)** de l'étude GMMG-HD7, de phase III, randomisée (double randomisation), en ouvert, conduite exclusivement en Allemagne, chez 662 patients adultes âgés de 18 à 70 ans, atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué, éligibles à une autogreffe de cellules souches sur :

- le taux de MRD négative au seuil 10^{-5} à la fin de l'induction, critère de jugement principal, avec un taux de 50,5 % dans le groupe IsaVRd versus 35,6 % dans le groupe VRd, soit une différence absolue de 14,8 points de pourcentage (IC_{95%} [7,32 ; 22,28]) ;
- la SSP, à partir de la 1^{ère} randomisation, indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-R ou IsaVRd-IsaR versus VRd-R ou VRd-IsaR), premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, après un suivi médian de 49,31 mois, avec un HR = 0,70 ; (IC_{95%} [0,52 ; 0,95] ; p unilatéral = 0,0113), ainsi que la SSP selon le schéma d'induction chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul (IsaVRd-R versus VRd-R), estimée par une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité, deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR = 0,62 ; (IC_{95%} [0,42 ; 0,91] ; p = 0,0066).

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

- le choix du taux de MRD négative à la fin de l'induction comme critère de jugement principal, correspondant à un critère intermédiaire évalué à un stade précoce de la prise en charge ; sans démonstration établie de sa validité en tant que critère de substitution d'un critère cliniquement pertinent ;
- les nombreux amendements substantiels du protocole et du plan d'analyse statistique, dont certains postérieurs à la fin des inclusions, ayant notamment concerné la définition et la hiérarchisation des critères secondaires clés, les modalités de contrôle du risque alpha, les règles de censure dans des analyses de sensibilité, ainsi que le caractère indépendant ou non de l'analyse des deux parties de l'étude ;
- le caractère ouvert de l'étude, associé à l'absence de validation centrale prospective des événements de progression, pouvant introduire un biais dans l'évaluation de la SSP ;

- la présence d'un déséquilibre dans la nature des événements observés entre les groupes sur la SSP à partir de la première randomisation, avec une incidence cumulée de décès sans progression plus élevée dans le groupe IsaVRd (environ un tiers des événements contre un dixième dans le groupe VRd ; $p = 0,038$, test de Gray), associée à un nombre important de censures, notamment précoces, principalement liées à des pertes de vue et des changements de traitement ;
- le comparateur (VRd) était acceptable dans la population d'intérêt à la date d'inclusion des patients, dans un contexte de développement concomitant avec les protocoles DVRd et DVTd ; néanmoins, il n'apparaît pas comme le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle, ce comparateur étant désormais peu utilisé en pratique courante ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux protocoles DVRd et DVTd en raison d'un développement concomitant ;
- l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale à partir de la première randomisation ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- du profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grade ≥ 3 , globalement comparable entre les groupes (63,6 % dans le groupe IsaVRd versus 61,3 % dans le groupe VRd), avec néanmoins une proportion plus élevée de neutropénies dans le groupe IsaVRd (16,1 % versus 4,0 %) ;
- de la transposabilité discutable de la population d'analyse en raison d'une proportion de patients ayant reçu une seconde chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches plus importante (environ 30 %) que celle observée en pratique courante (avis d'expert).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de SARCLISA (isatuximab) en phase d'induction sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la survie globale et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

L'association de SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone (protocole IsaVRd) constitue un traitement de première intention dans le traitement **d'induction** des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches. En l'absence de données comparatives, la place du protocole IsaVRd par rapport au protocole DVRd (associant le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone au daratumumab suivi par un traitement d'entretien par le daratumumab et le lénalidomide), et au protocole DVTd (associant le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone au daratumumab), ne peut être définie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le myélome multiple est une hémopathie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins ;

SARCLISA (isatuximab) 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 20 mg/ml (isatuximab), solution à diluer pour perfusion, en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone en phase d'induction (protocole IsaVRd) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SARCLISA 20 mg/ml (isatuximab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'association SARCLISA (isatuximab) au bortézomib, au lénalidomide et à la dexaméthasone en phase d'induction (IsaVRd) par rapport à l'association bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (VRd), dans la partie 1 (induction) de l'étude GMMG-HD7, de phase III, randomisée (double randomisation), en ouvert, sur :
 - le taux de MRD négative au seuil 10^{-5} à la fin de l'induction, critère de jugement principal, avec un taux de 50,5 % dans le groupe IsaVRd versus 35,6 % dans le groupe VRd, soit une différence absolue de 14,8 points de pourcentage (IC_{95%} [7,32 ; 22,28]) ;
 - la SSP, à partir de la 1^{ère} randomisation, indépendamment de la 2^{ème} randomisation (IsaVRd-R ou IsaVRd-IsaR versus VRd-R ou VRd-IsaR), premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, après un suivi médian de 49,31 mois, avec un HR = 0,70 ; (IC_{95%} [0,52 ; 0,95]) ; p

unilatéral = 0,0113), ainsi que la SSP selon le schéma d'induction chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien par lénalidomide seul (IsaVRd-R versus VRd-R), estimée par une méthode de pondération par l'inverse de la probabilité, deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un HR = 0,62 ; (IC_{95%} [0,42 ; 0,91] ; p = 0,0066) ;

et malgré :

- le choix du taux de MRD négative à la fin de l'induction comme critère de jugement principal, correspondant à un critère intermédiaire évalué à un stade précoce de la prise en charge ; sans démonstration établie de sa validité en tant que critère de substitution d'un critère cliniquement pertinent ;
- les nombreux amendements substantiels du protocole et du plan d'analyse statistique, dont certains postérieurs à la fin des inclusions ;
- la réalisation en ouvert de l'étude ;
- la présence d'un déséquilibre dans la nature des événements observés entre les groupes sur la SSP à partir de la première randomisation, avec une incidence cumulée de décès sans progression plus élevée dans le groupe IsaVRd (34,7 %) que dans le groupe VRd (12,8 %), p = 0,038, test de Gray ;
- le comparateur (VRd) qui n'est pas le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle, en effet, ce protocole est peu utilisé en pratique courante ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport aux protocoles DVRd et DVTd en raison d'un développement concomitant ;
- l'absence de bénéfice démontré sur la survie globale à partir de la première randomisation ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grade ≥ 3, globalement comparable entre les groupes (63,6 % dans le groupe IsaVRd versus 61,3 % dans le groupe VRd), avec néanmoins une proportion plus élevée de neutropénies dans le groupe IsaVRd (16,1 % versus 4,0 %) ;

la Commission considère que SARCLISA 20 mg/ml (isatuximab), solution à diluer pour perfusion, en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone en phase d'induction (protocole IsaVRd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association du bortézomib, du lénalidomide et de la dexaméthasone en traitement d'induction (protocole VRd).

5.5 Population cible

La population cible de SARCLISA (isatuximab) en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone est constituée des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une greffe autologue de cellules souches.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁴.

Le pourcentage de patients asymptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 %¹¹ et 20 %¹². Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de première ligne

¹¹ Rajkumar SV. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Update on Pathogenesis, Natural History, and Management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005:340-5. Disponible sur : <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.340>.

¹² He Y, Wheatley K, Clark O, Glasmacher A, Ross H, Djulbegovic B. Early versus deferred treatment for early stage multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004023>.

serait donc compris entre 4 353 et 4 626. Le pourcentage de patients éligibles à l'autogreffe en première ligne de traitement serait compris entre 30 et 40 %¹³, soit 1 305 à 1 850 patients.

La population cible est estimée entre 1 305 et 1 850 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés de l'étude GMMG-HD7 (partie 1 et 2), notamment en matière de survie globale et de tolérance, lorsqu'ils seront disponibles.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 22 avril 2020 relatif à la spécialité DARZALEX (daratumumab). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18461_DARZALEX_1eL_eligibles_PIC_INS_AvisDef_CT18461.pdf