

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
DE COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE
SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
(isatuximab)**

Période du 30/03/2020 au 01/09/2020

I. INTRODUCTION

L'isatuximab est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique du récepteur CD38 et déclenche plusieurs mécanismes conduisant à la mort des cellules tumorales exprimant le CD38 notamment présentes dans les hémopathies malignes et de manière forte et uniforme dans les cellules du myélome multiple.

En France, l'isatuximab a été mis à disposition à partir du 19 août 2019 dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn) octroyées par l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Le 30 mars 2020, un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT) a été mis en place dans le cadre d'une ATU de cohorte (ATUc). L'isatuximab était indiqué, dans le cadre de cette ATU de cohorte, 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.

Le 30 mai 2020, le produit a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) octroyée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans la même indication que celle de l'ATU de cohorte. L'ATU de cohorte s'est poursuivie jusqu'au 1^{er} septembre 2020. Le produit est actuellement disponible via le dispositif post-ATU jusqu'à sa commercialisation.

Ce rapport périodique couvre les données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 30 mars 2020 au 1^{er} septembre 2020, date de fin de l'ATU. Il s'agit du rapport final de l'ATU de cohorte.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU DE COHORTE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Sur la période considérée (du 30 mars 2020 au 1^{er} septembre 2020) qui est la même que la période cumulée :

- 345 patients ont été inclus dans le programme de cette ATUc.
- Parmi les 345 patients inclus (patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été reçue et répondant à l'indication de l'ATUc), 337 patients ont été considérés comme traités (patients pour lesquels une commande de traitement a été passée auprès de Sanofi aventis France) et

333 patients ont été considérés comme exposés (patients pour lesquels le traitement a été administré).

- Sur les 333 patients exposés, 29 arrêts définitifs (8,7%) de traitement ont été reportés. On peut donc considérer selon les données disponibles, que 304 patients étaient encore en cours de traitement par l'isatuximab à la fin de l'ATUc.

Caractéristiques des patients exposés

Parmi les 333 patients exposés, 187 étaient des hommes (56%) et 146 des femmes (44%). L'âge moyen était de $70,3 \pm 8,9$ ans, allant de 40 à 90,2 ans, avec un âge médian de 71,4 ans.

Parmi les 320 patients évaluables (date de diagnostic du myélome multiple et date de visite de demande d'accès disponibles), l'antériorité du diagnostic initial du myélome multiple était en moyenne de $5,4 \pm 3,9$ ans (médiane à 4,5 ans (0 ; 22,4 ans)).

Le nombre médian de lignes antérieures de traitement reporté par les médecins avant l'instauration de l'isatuximab était de 2 lignes (1 ; 11). Avant l'instauration de l'isatuximab, plus de la moitié des patients (180 ; 54,2%) avait reçu 2 lignes de traitement et près d'un quart avait reçu 3 lignes de traitement (80 ; 24,1%), 29 patients (8,7%) avaient reçu 4 lignes de traitement et 30 autres patients (9,0%) plus de 4 lignes de traitement ; enfin, 13 patients (3,9 %) avaient quant à eux reçu une seule ligne de traitement.

Les traitements antérieurs reçus étaient principalement du lénalidomide (323 patients, 97,0%), du bortézomib (320 patients, 96,1%) et de la dexaméthasone (296 patients, 88,9%).

En ne considérant que la dernière ligne de traitement rapportée par les médecins avant l'instauration de l'isatuximab, on note que les patients ont reçu principalement de la dexaméthasone (248 patients, 74,5%), du lénalidomide (202 patients, 60,7 %) et du carfilzomib (88 patients, 26,4 %). Toutefois, ces données sont à prendre avec précaution du fait de l'hétérogénéité du remplissage de cette section par les médecins.

Données recueillies au cours du suivi

Des données de suivi ont été rapportées pour 148 patients exposés (44,4%), obtenues par le biais de fiches de suivi qui étaient attendues à chaque cycle de Sarclisa® (isatuximab) soit tous les 28 jours.

Données relatives aux injections de traitement

La médiane du nombre d'injections reçues est de 4 injections pour le cycle 1 et de 2 injections pour les cycles suivants, ce qui correspond aux recommandations d'administration présentes dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Plus de 85 % des patients ont reçu toutes les injections attendues (4 injections pour le 1er cycle et 2 pour les cycles suivants) jusqu'au cycle 7. La proportion de patients ayant reçu toutes les injections attendues diminue un peu au-delà du cycle 7 mais reste supérieure à 60%. Les effectifs de patients pour ces derniers cycles étant faibles, ces données sont à prendre avec précaution.

Efficacité du traitement

Parmi les 267 fiches de suivi reçues, 249 informations concernant l'efficacité du traitement ont été reportées. On retrouve en premier lieu :

- « Réponse partielle* » (66/249 ; 26,5% *incluant « réponse partielle avec diminution des douleurs » et « réponse partielle avec disparition des douleurs ») pour 38 patients,
- « Très bonne réponse partielle (TBRP) » (34/249 ; 13,7%) pour 22 patients,
- « Bonne efficacité* » pour (32/249 ; 12,8 % *incluant « Bonne efficacité avec diminution du pic ») pour 18 patients,

- « Diminution du pic* » (28/249 ; 11,2 % *incluant « Diminution du pic avec amélioration clinique » et « Diminution du pic avec diminution de la douleur ») pour 24 patients.

A noter qu'un même patient peut être comptabilisé dans plusieurs catégories.

En résumé, les retours sur l'efficacité du traitement sont positifs avec peu de retours pouvant être considérés comme négatifs :

- « Progression de la maladie » (10 ; 4,0%) pour 10 patients,
- « Aucune efficacité » (4 ; 1,6%) pour 3 patients,
- « Faible réponse hématologique » (1 ; 0,4%) pour 1 patient,
- « Echappement » (1 ; 0,4%) pour 1 patient.

Exposition au traitement

Parmi les 148 patients exposés pour lesquels au moins une fiche de suivi a été reçue :

- 15 patients (10,1 %) ont eu au moins un report de traitement au cours du suivi. La raison principale de ce report était des neutropénies pour 7 patients (46,7%).
- 12 patients (8,1 %) ont eu au moins une interruption de traitement au cours du suivi avec une durée d'interruption moyenne de 39,7 ±44,2 jours, allant de 7 à 90 jours. Le motif principal d'interruption du traitement était la progression de la maladie pour 7 patients (58,3 %).

Parmi les 333 patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement à la date de fin d'ATU était de 3,8 mois allant de 1 jour à 11,9 mois (7,18 mois (0,5 ; 11,9 mois) chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU nominative et 2,37 mois (1 jour ; 5,0 mois) chez les patients ayant initié le traitement au cours de l'ATU de cohorte).

Concernant les 29 patients (8,7%) ayant définitivement arrêté le traitement, la durée d'exposition médiane était de 2,3 mois allant de 1 jour à 7,8 mois. Les motifs d'arrêt étaient les suivants :

- 19 patients (65,5 %) ont arrêté pour progression de la maladie,
- 7 patients (24,1 %) ont arrêté en raison de leur décès, dont les causes sont :
 - o progression de la maladie pour 4 patients
 - o choc septique pour 2 patients (dont un considéré comme non relié au traitement par Sarclisa par le notificateur et un pour lequel la causalité n'était pas rapportée par le notificateur)
 - o multinévrite / insuffisance respiratoire / sepsis sévère pour 1 patient (événements indésirables considérés comme non reliés au traitement par Sarclisa selon le notificateur).
- 3 patients (10,3 %) ont arrêté pour événement indésirable (1 cas d'infection au Covid-19, 1 cas de détérioration générale de l'état de santé et 1 cas de choc anaphylactique).

Pour les 19 patients ayant progressé, le délai entre la date de début de traitement et la progression de la maladie était en moyenne de 2,64 ± 1,44 mois avec une médiane à 2,48 mois (0,7 ; 5,4).

Pour les 7 patients décédés, le délai entre la date de début de traitement et le décès était en moyenne de 2,27 ± 1,47 mois avec une médiane à 2,38 mois (0,4 ; 3,9).

II.2. Données de pharmacovigilance

Les données nationales de pharmacovigilance portent sur tous les cas de pharmacovigilance déclarés par les professionnels de santé dans le cadre de l'ATU de cohorte sur la période du 30 mars 2020 au 1^{er} septembre 2020. Depuis le 30 mars 2020, 35 cas de pharmacovigilance correspondant à un total de 65 évènements indésirables ont été rapportés pour 35 patients sur les 333 patients traités au cours de l'ATU de cohorte.

Parmi ces 35 cas, 29 cas étaient reliés au traitement (cas pour lesquels la causalité d'au moins un des évènements indésirables était reliée ou non renseignée, ou non évaluable par le professionnel de santé). Parmi ces 29 cas, 21 cas étaient graves dont 4 cas étaient fatals et considérés par mesure conservatoire comme reliés en l'absence d'évaluation rapportée par le médecin (3 cas correspondant à des décès dus à une progression de la maladie et 1 cas correspondant à un décès suite à la survenue d'un choc septique).

Les principaux effets indésirables étaient des neutropénies (11 ; 20,0 %), des progressions de la maladie (4 ; 7,3 %) ainsi que des infections COVID19 (3 ; 5,5 %).

On note que 36 effets indésirables ont conduit à un arrêt du traitement chez 15 patients (22 graves et 14 non graves), dont les plus fréquents étaient des neutropénies (6) et des progressions de la maladie (3).

Les données de sécurité revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu de l'isatuximab décrit dans le RCP de l'ATU.

III. CONCLUSION

Compte tenu de l'ensemble des données collectées, on peut conclure que les patients ont été traités conformément aux conditions d'utilisation approuvées de l'ATU de cohorte (spécifiées dans le PUT) à savoir 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. Globalement, suite à la revue des données d'efficacité et du profil de sécurité, le rapport bénéfice/risque de l'isatuximab reste favorable et conforme aux résultats des études de phases III menées dans cette indication. La pharmacovigilance de routine et les activités additionnelles de pharmacovigilance comprenant notamment une carte patient et un guide à l'attention des professionnels de santé prescripteurs et des établissements de transfusion sanguine approuvées sont jugées suffisantes à ce jour.

Le rapport bénéfice-risque du produit et toutes nouvelles informations de pharmacovigilance vont continuer à être surveillés tout au long de l'utilisation de l'isatuximab.