

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 651 021 0

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 15 juillet 2024 complétée le 6 septembre 2024 et le 30 septembre 2024

Nom du demandeur : Sanofi.

Dénomination du médicament : SARCLISA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : Isatuximab

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «SARCLISA» dans l'indication thérapeutique :**

«SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.»

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Directrice Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

L'isatuximab dispose d'ores et déjà d'une AMM centralisée octroyée le 30 mai 2020 par la Commission européenne ; il est à ce jour indiqué en association avec d'autres médicaments dans le traitement du myélome multiple, cf. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_fr.pdf

Une demande d'extension de l'AMM dans une indication plus large que celle de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :**

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan clinique :**

Le myélome multiple (MM) se caractérise 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 (Ig) monoclonale dans le sang et/ou les urines. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. C'est une affection incurable et mortelle. Selon le rapport de l'INCa de 2014, le nombre de décès moyen en France était de 2 700 par an. Le MM est responsable de 20% des décès liés à des hémopathies malignes et de 2% des décès causés par un cancer. Le pronostic vital est engagé à court terme avec une survie des patients à 5 ans inférieure à 50%. Les patients non éligibles à une autogreffe de moelle ont un pronostic plus sombre que ceux qui y sont éligibles: en effet la survie à 5 ans est estimée à 41% pour les patients non éligibles versus 75% pour les patients éligibles à l'autogreffe.

SARCLISA (isatuximab) est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui se lie à un épitope extracellulaire spécifique du récepteur CD38. Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire fortement exprimée sur les cellules du myélome multiple. L'isatuximab s'attaque aux cellules tumorales par de multiples mécanismes biologiques : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément, induction directe de l'apoptose (pro-apoptose) sans réticulation et inhibition de l'activité enzymatique du CD38.

Les données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce proviennent de l'étude IMROZ, une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert visant à évaluer la supériorité de l'isatuximab en association avec bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone (IVRd) par rapport à l'association bortézomib, lénalidomide et dexaméthasone seuls (VRd) en termes de survie sans progression (SSP), chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches périphériques.

Au total, 446 patients ont été randomisés dans le cadre de l'étude précitée, dont 265 patients dans le bras IVRd et 181 patients dans le bras VRd.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans l'étude IMROZ était la SSP, définie par le temps écoulé entre la date de la randomisation et la progression de la maladie, telle que déterminée par un comité de revue indépendant (CRI), ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'évènement qui survient en premier. De nombreux critères de jugement secondaires ont également été présentés, tels que le taux de réponse complète (RC), la maladie résiduelle minimale (MRD), le taux de très bonne réponse partielle ainsi que la survie globale (SG).

Après un suivi médian de 59,73 mois (soit environ 5 ans), 84 (31,7%) événements de SSP ont été observés dans le bras IVRd, contre 78 (43,1%) pour le bras VRd. La comparaison entre les deux bras a montré une diminution statistiquement significative du risque de progression ou de décès de 40,4% en faveur du bras IVRd : Hazard ratio HR = 0,596 (IC95% : [0,406 ; 0,876], p unilatérale = 0,0005, inférieur au seuil prédéfini au protocole de 0,007423). La SSP à 60 mois (5 ans) était estimée à 45,2% dans le bras VRd et de 63,2% dans le bras IVRd.

L'évaluation des critères secondaires a montré, pour le bras IVRd:

- Le taux de RC, évalué par un CRI, était statistiquement plus élevé dans le bras IVRd (74,7% ; n=198) que dans le bras VRd (64,1% ; n=116), soit un OR de 1,656 (IC95% : [1,097 ; 2,500] ; p=0,0080).
- Le taux de MRD indétectable était statistiquement plus élevé dans le bras IVRd (55,5% ; n=147) que dans le bras VRd (40,9% ; n=74), soit un OR de 1,803 (IC95% : [1,229 ; 2,646] ; p=0,0013).
- Le taux de Très Bonne Réponse Partielle ou mieux, évalué par un CRI, était de 89,1% (n=236) dans le bras IVRd et de 82,9% (n=150) dans le bras VRd. La différence n'était pas statistiquement significative (OR = 1,729 ; IC95% : [0,994 ; 3,008] ; p=0,0259 > seuil prédéfini de 0,025).
- les données de SG n'étaient pas matures (médiane non atteinte dans les deux bras). Au total, 59 (32,6%) et 69 (26,0%) patients sont décédés dans les bras VRd et IVRd, respectivement.

Afin d'évaluer l'efficacité relative de l'association IVRd par rapport aux traitements approuvés et actuellement utilisés en Europe chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe, des comparaisons indirectes ont été menées pour comparer l'association IVRd par rapport aux protocoles daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone et daratumumab, bortézomib, melphalan, prednisolone. Les résultats des comparaisons indirectes ont montré une diminution du risque de progression ou de décès avec l'association IVRd de 25,6% par rapport à l'association DRd (HR = 0,744 ; IC95% [0,564 ; 0,961]) et de 48% par rapport à l'association DVMP (HR = 0,52 ; IC95% [0,39 ; 0,66]).

L'évaluation de l'ensemble des critères primaire et secondaires détaillés ci-dessus a démontré une efficacité supérieure de l'ajout de l'isatuximab au traitement de première ligne du MM chez les patients inéligibles à une autogreffe de cellules souches périphériques.

Concernant les données de sécurité, le profil de sécurité de l'isatuximab dans la population de l'étude est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule dans le cadre de son AMM. Les Effets Indésirables Graves (EIG) les plus fréquemment signalés correspondaient généralement au profil de tolérance connu du traitement. Le taux de patients ayant rapporté des EIG a été de 67,4% dans le bras VRd et de 70,7% dans le bras IVRd. Les EIG observés chez au moins 5% des patients traités par isatuximab en ajout au VRd étaient : Infections et infestations [44.1% dont pneumonie (19%) et pneumonie à COVID (8%)], affection du système nerveux (9.1%), affections cardiaques (7.6%), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (7.6%), affections gastro-intestinales [9.5% et dont diarrhée (1.9%)], affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (6.1%), troubles généraux et anomalies au site d'administration (8%) et lésions, intoxications et complications d'intervention (8.7%). Le taux de patients ayant rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt d'au moins un traitement a été de 26,0% dans le bras VRd et de 22,8% dans le bras IVRd. Pendant la période de traitement, 9 (5,0%) patients du bras VRd et 29 (11,0%) patients du bras IVRd sont décédés, dont 8 (4,4%) décès et 24 (9,1%) décès ont été reliés à des EI. La différence de l'incidence de décès entre les deux bras de traitement était notamment due à une durée médiane d'exposition au traitement plus courte dans le bras VRd (31,28 mois) que dans le bras IVRd (53,16 mois). Les réactions liées à la perfusion étaient de grade 1 ou 2 à l'exception d'un événement de grade 3 et d'un événement de grade 4 (réaction anaphylactique). Ces deux événements ont conduit à l'arrêt prématuré de l'isatuximab au cycle 1. Des tumeurs secondaires malignes primaires sont apparues lors des périodes de traitement et de suivi à long terme chez 42 patients (16,0%, 0,041 événement par patient-année) du bras IVRd. Au total, 6 (2,3%) patients du bras IVRd ont développé une tumeur maligne secondaire primaire ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Un rapport bénéfice/risque positif du traitement par isatuximab en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone dans l'indication revendiquée de l'AP est donc fortement présumé.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité de l'isatuximab dans l'indication thérapeutique suivante :

«SARCLISA est indiqué en association avec le bortézomib, le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.