



HAL
open science

Utilisation des données de vie réelle dans l'évaluation du médicament : exemple dans le myélome multiple

Barbara Chazot

► **To cite this version:**

Barbara Chazot. Utilisation des données de vie réelle dans l'évaluation du médicament : exemple dans le myélome multiple. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03479734

HAL Id: dumas-03479734

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03479734>

Submitted on 14 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

UTILISATION DES DONNÉES DE VIE RÉELLE DANS L'ÉVALUATION DU
MÉDICAMENT : EXEMPLE DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par Mme Barbara CHAZOT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 13/12/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET

Membres :

M. le Pr Matthieu ROUSTIT (directeur de thèse)

Mme. le Pr Élise BELAIDI

M. le Dr Arnaud TANTY

Mme. le Dr Élisabeth VITALE

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

Dédicaces

À ma famille,

Je dédicace cette thèse, tout d'abord à ma famille qui a supporté tous les hauts et les bas que peuvent contenir 21 années de scolarité. Vos encouragements constants et votre soutien m'ont permis de rester motivée et de croire en moi. Si je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui c'est grâce à vous tous : grands-parents, parents, cousins, oncles et tantes. À mes parents et leurs nombreuses relectures et corrections à toute heure du jour et de la nuit, le frigo plein et les visites pendant les périodes de révision pour que je ne manque de rien. Les longues heures de discussions pour m'aider à faire mes choix dans ma vie étudiante et professionnelle me resteront toujours en mémoire. Un merci particulier à ma sœur et son haut perfectionnisme, un soutien infailible depuis les rapports de stage de deuxième année jusqu'à cette thèse aujourd'hui. En ayant passé 350h à relire la moindre ponctuation et abréviation, je pense que tu peux être diplômée en même temps que moi !

À mes amis,

À toute la promotion de pharmacie, que j'ai rencontré aux cours de ces 6 années. Aux soirées folles au Sono, rue de Sault ou place dr.Girard. Au succulent café de la fac, aux collaborations fructueuses (ou pas). Aux externes avec qui j'ai partagé de douces soirées et de beaux jours fériés de garde au laboratoire de biologie du CHU (Candice, Aymeric, Emilie...), on y a dégusté tous les sandwiches triangles de la terre, et ça n'a pas de prix je vous l'assure !

À Alizée, Johana, Laure et Lily, mes colocataires qui ont rendu ma vie étudiante si pétillante et inoubliable entre sport, cuisine (crêpes), fête (et travail). À cette merveilleuse équipe des bombes qui est restée soudée pendant tant d'années, vous êtes devenues ma famille. Chacune de ces 8 flèches a une petite spécificité que j'aime de tout mon cœur, entre sérénité, sagesse, rébellion, dynamisme, détermination, danse, sport et... fête. (Je vous laisse vous chamailler pour attribuer)

Un grand merci à ma copine Fred, avec qui j'ai partagé mes années de lycée et redoublé cette merveilleuse PACES. Merci pour nos longues discussions et d'avoir été toujours aussi présente. J'ai tellement hâte de venir te rendre visite à l'autre bout du monde.

Enfin, merci à mes copines de toujours, Lucie et Lisa. Pour avoir réussi à me supporter pendant ces dix dernières années. Vous êtes aussi bien mon côté ange que démon (surtout celui-ci d'ailleurs). Être présente à chaque réussite (ou défaite), pour m'emmener en voyage, discuter pendant des heures, ou m'entraîner toute la nuit loin de mes livres... Merci pour ça !

Enfin, un immense merci à toutes les personnes qui m'ont aidé à construire mes premières expériences professionnelles : la pharmacie de Viry (Séverine et Nathalie), l'équipe d'Addex Therapeutics (Robert, Mélissa, Christelle, Dominik...), l'équipe d'onco-hématologie de Sanofi (Géraldine, Radhia, Daniel, Lu-Viet, Alban...) et les différentes équipes du CHU de Grenoble. Merci à toute l'équipe de SOPHiA Genetics de m'avoir si bien accueillie et de me former au quotidien !

Remerciements

Au Professeur Benoît Allenet,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Au Professeur Matthieu Roustit,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, de ta disponibilité au quotidien et pour m'avoir consacré du temps. Un grand merci pour avoir toujours été présent pour répondre à la moindre question sur mon orientation professionnelle pendant mes études, sur mes choix de formation. Tu fais partie des professionnels qui m'ont donné envie de m'orienter dans le secteur de la recherche clinique !

Aux Docteurs Arnaud Tanty et Élisabeth Vitale,

Merci à tous les deux d'avoir accepté de juger mon travail. Avoir réalisé mon stage au CHU avec vous deux et voir les débuts du projet OCTOPUS était une expérience que j'ai adorée. Je suis admirative aussi bien sur le plan professionnel qu'humain !

Au Professeur Élisabeth Belaidi,

Un immense merci pour votre disponibilité et votre implication depuis mes premières années de Pharmacie, pour avoir répondu à toutes mes questions lors des choix de filière et de master. Je suis ravie de votre présence et d'avoir votre avis sur ce travail.

A toute l'équipe pédagogique de l'UFR de Pharmacie de Grenoble,

Je suis très reconnaissante des compétences solides qui m'ont été transmises et de la disponibilité de l'ensemble des enseignants. Je suis ravie d'avoir pu bénéficier de cette formation de qualité et de cette préparation à l'entrée dans le monde professionnel.

Sommaire

DEDICACES	4
REMERCIEMENTS	6
SOMMAIRE	7
LISTES DES TABLEAUX/FIGURES	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
1. INTRODUCTION	14
2. DONNEES DE VIE REELLE ET LEUR APPLICATION AU COURS DE L’EVALUATION DU MEDICAMENT..	17
2.1. DEFINITIONS.....	17
2.2. DES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES AUX ESSAIS SIMPLES BRAS POUR UN ACCES PRECOCE A L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM).....	18
2.3. LES ETUDES OBSERVATIONNELLES DE VIE REELLE DANS LE SUIVI DES MEDICAMENTS COMMERCIALISES	24
2.4. LES SOURCES DE DONNEES DE VIE REELLE	30
3. LA COMPLEXITE DU DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT DANS LE MYELOME MULTIPLE.....	37
3.1. LE MYELOME MULTIPLE.....	37
3.2. LA PRISE EN CHARGE DU MYELOME MULTIPLE	39
3.3. LES CLASSES THERAPEUTIQUES DANS LE MYELOME MULTIPLE	43
3.4. LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LE MYELOME MULTIPLE ET SES LIMITES.....	49
4. EXEMPLE D’UTILISATION DES DONNEES DE VIE REELLE DANS LE MYELOME MULTIPLE	53
4.1. LES BASES DE DONNEES DE VIE REELLE DANS LE MYELOME MULTIPLE.....	53
4.2. AUTORISATION CONDITIONNELLE D’ABECMA® SUR LA BASE D’UN ESSAI SIMPLE BRAS	59
4.3. PHASE IV : EXEMPLE D’UNE COHORTE NATIONALE OBSERVATIONNELLE SUR ISATUXIMAB	69
4.4. EXTRAIT DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE VIGIBASE.....	73
5. DISCUSSION	77
6. CONCLUSION	83

7. BIBLIOGRAPHIE	85
8. ANNEXES.....	90
Annexe A Critères de réponse harmonisés pour le myélome multiple de l'International Myeloma Working Group (IMWG).....	90
Annexe B Tableau présentant les AMM autorisées ou à l'étude dans le traitement du myélome multiple (NDMM ou MMRR).....	92
Annexe C Classes thérapeutiques dans le myélome multiple	93
Annexe D Design de l'étude MYRACLE et données collectées	94
Annexe E Caractéristiques des patients dans l'essai de phase 2 karMMa	95
Annexe F Processus de constitution de la cohorte éligible karMMa-RW.....	96
Annexe G Caractéristiques des patients des cohortes de l'étude karMMa-RW	97
Annexe H Équilibre entre les données démographiques de base et les caractéristiques de la maladie de l'étude karMMa-RW	98
Annexe I Extrait VigiBase du lénalinomide	99
Annexe J Extrait VigiBase du bortézomib.....	100
Annexe K Extrait VigiBase d'Isatuximab.....	101
Annexe L Extrait VigiBase de l'idecabtagene vicleucel.....	102

Listes des tableaux/figures

Tableau I Effets indésirables des inhibiteurs du protéasome	46
Tableau II Caractéristiques des patients de la cohorte karMMa et de la cohorte de vraie vie MMRR éligible (37)	66
Figure I Les sources et les flux de données de vie réelle en France (8)	31
Figure II Évolution du myélome multiple et ses rechutes	40
Figure III Recommandations de traitement des patients myélome multiple en première rechute selon leur statut réfractaire au lénalinomide (25)	42
Figure IV Design de l'étude karMMa 2 (45)	61
Figure V Design de l'étude IMAGE.....	71

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASCO	American Society of Clinical Oncology : société américaine d'oncologie clinique
ASH	American Society Of Hematology : société américaine d'hématologie
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCMA	B-Cell Maturation Antigen : antigène de maturation des lymphocytes B
CAR	Chimeric Antigenic Receptor : récepteur antigénique chimérique
CEIP	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes de Décès
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRO	Contract Research Organisation : société de recherche sous contrat
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
EBMT	European Society for Blood Transfusion
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGB	Échantillon Généralisé des Bénéficiaires
EHR	Electronics Health Records : enregistrements de santé électroniques
EMA	European Medicine Agency : agence européenne du médicament
ESMO	European Society for Medical Oncology : société européenne pour l'oncologie médicale
FDA	Food And Drug Administration
GIP	Groupement d'Intérêt Public
HAS	Haute Autorité de Santé
HDH	Health Data Hub
ICSR	Individual Case Safety Report : déclarations individuelles de pharmacovigilance
IFM	Intergroupe Francophone du Myélome

IMiDs	Immunomodulateurs
IMWG	International Myeloma Working Group
IP	Inhibiteurs de Protéasome
IRC	Independent Review Committee
ISS	Investigator Sponsored Studies : études sponsorisées par l'investigateur
ITT	In Intention to Treat : en intention de traiter
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison : méthode de comparaison indirecte ajustée
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MMRR	Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire
MRD	Minimal Residual Disease : maladie résiduelle minimale
NDMM	Newly Diagnosed Multiple Myeloma : myélome multiple nouvellement diagnostiqué
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Overall Response Rate : taux de réponse globale
OS	Overall Survival : survie globale

PFS	Progression Free Survival : survie sans progression
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
QDV	Qualité De Vie
R&D	Recherche Et Développement
RGPD	Règlement Général de Protection des Données
RWD	Real World Data : données de vie réelle
RWE	Real World Evidence
SFH	Société Française D'hématologie
SMM	Smoldering Multiple Myeloma : myélome multiple latent
SMR	Service Médical Rendu
SNDS	Système National Des Données De Santé
SNIIRAM	Système National D'information Inter-Régime De L'assurance Maladie
UMC	Uppsala Monitoring Center

1. Introduction

Les développements technologiques du début du XXIème siècle portent notamment sur la collecte, le stockage, l'échange l'analyse de données à grande échelle. Les innovations récentes qui les accompagnent, comme les progrès rapides de l'intelligence artificielle, trouvent toutes formes d'application dans le domaine de la santé : de l'imagerie aux dispositifs médicaux en passant par la conception et l'impression 3D, les logiciels d'aide à la prise en charge, la robotique.

La consommation de soins de santé d'un individu au cours de sa vie est conséquente, les soins prodigués par les structures, les professionnels médicaux et paramédicaux d'autant plus. La globalité du parcours de soin génère une mine d'informations allant de la recherche à la prise en charge des patients en passant par le diagnostic. Grâce aux technologies actuelles, toutes ces données issues du parcours de soin des patients sont numérisées, générées et stockées, à l'échelle d'un patient voire d'un établissement. La mise en commun de ces données entre les structures, au niveau national, européen voire international et leur analyse constituent une ressource de plus en plus utilisée dans les différentes étapes du cycle de vie du médicament. Ces étapes vont de la recherche fondamentale d'un principe actif jusqu'au lancement du produit et sa surveillance sur le marché.

Dans le domaine de l'évaluation clinique du médicament, la collecte de données à grande échelle et leur traitement pourraient contribuer à un accès plus rapide, à une surveillance plus efficace de solutions thérapeutiques et à une meilleure connaissance des pathologies. Que peuvent-elles apporter et à quelles étapes du cycle de vie du

médicament ? Pouvons-nous garantir la fiabilité de leur analyse sans compromettre la sécurité et le respect de la vie privée du patient ?

La mise en place d'études cliniques dans le domaine des maladies rares peut s'avérer complexe. En oncologie et plus précisément dans le myélome multiple, la recherche est très active puisqu'il s'agit d'un besoin thérapeutique insatisfait avec de nombreuses pistes restant à explorer. Les caractéristiques de la maladie, ainsi que les populations de patients qui sont très hétérogènes, rendent leur prise en charge complexe, avec des combinaisons thérapeutiques qui se multiplient. Aujourd'hui, les soignants doivent choisir et adapter leur stratégie thérapeutique en permanence selon les autorisations de mise sur le marché, les molécules disponibles, l'efficacité des traitements, leur profil de sécurité et la volonté des patients.

Les études cliniques permettent de démontrer si un traitement est efficace ou non, selon une méthodologie rigoureuse. Il s'agit de la méthode de référence pour démontrer avec un niveau de preuve satisfaisant l'efficacité et la sécurité d'un nouveau médicament. Ces études sont conduites sur un échantillon de patients de taille souvent limitée, posant la question de la représentativité par rapport à l'ensemble des patients. Par ailleurs, elles sont réalisées dans des conditions strictes et encadrées par un protocole précis, garantissant une bonne qualité des données.

Les données de vie réelle pourraient cependant compléter ces études cliniques à différents niveaux. Cette thèse a pour objectif de décrire quelles sont ces données de vie réelle et comment elles peuvent avoir un intérêt dans l'évaluation des traitements, notamment dans le contexte des maladies rares, en prenant l'exemple du myélome

multiple. Dans un premier temps, nous situerons le contexte général des données de vraie vie en abordant leur définition, leurs différentes applications dans l'évaluation du médicament, les sources et les dispositifs qui se développent actuellement au niveau national. Dans un second temps, nous approfondirons le myélome multiple afin de décrire sa complexité et les enjeux de prise en charge des patients. Nous illustrerons ensuite les généralités précédemment énoncées avec des thérapies innovantes qui ont eu recours à ce type de données. Nous aborderons dans une troisième partie les différents types d'utilisation de données de vie réelle dans l'évaluation du médicament, avec des exemples appliqués au myélome multiple, avant de discuter les avantages et inconvénients de ces différentes pratiques.

2. Données de vie réelle et leur application au cours de l'évaluation du médicament

2.1. Définitions

On désigne sous le terme de « données de vie réelle » ou « données de vraie vie » (*real world data, RWD* en anglais), des données qui sont recueillies en l'absence d'intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades, et qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés). Elles sont ainsi générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient et reflètent donc *a priori* la pratique courante.(1)

La définition de la Food and Drug Administration (FDA) fait référence aux données liées au statut de santé des patients et/ou à la prestation de soins de santé qui sont collectées régulièrement à partir de multiples sources. Elle définit la **Real-World Evidence (RWE)** comme la preuve clinique résultant de l'utilisation et du potentiel bénéfique ou risque d'un produit médical découlant d'une analyse de données de vie réelle.(2) A contrario, elle décrit les **essais cliniques traditionnels** comme étant développés par des infrastructures de recherche, différents de la pratique clinique courante et conçus de manière à contrôler la variabilité et maximiser la qualité des données.

Notons que l'utilisation et l'analyse des RWD peut être associée à un essai traditionnel pour constituer des essais cliniques « hybrides », c'est à dire mêlant des données issues de la pratique courante (base de données, dossiers médicaux, ...) avec des données générées spécialement pour l'essai clinique. Les RWD sont alors

synthétisées afin de former un contrôle externe (alors qualifié de « groupe synthétique ») qui servira de comparateur dans le cadre des essais cliniques monobras. Une autre application est la génération de RWE via les études observationnelles.

Il est important de faire la différence entre les différentes sources de données de vie réelle et les preuves qui résultent de leur analyse. Il est également nécessaire de s'assurer de la bonne méthodologie de l'analyse réalisée, de la fiabilité et de la pertinence de la source de données utilisée.(3)(4) Enfin notons que si l'utilisation de ces données dans la démonstration de la preuve d'efficacité est relativement récente, elle est la base de la surveillance post-AMM des traitements depuis plusieurs décennies, via les systèmes de pharmacovigilance. Nous allons dans les parties suivantes détailler ces différentes approches.

2.2. Des essais cliniques randomisés aux essais simples bras pour un accès précoce à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Les essais cliniques randomisés, gold standard pour l'obtention de l'AMM

Les essais cliniques randomisés ont pour force leur validité interne. La validité interne permet de s'assurer que le résultat est bien le reflet de la réalité et n'est pas dû à une fluctuation d'échantillonnage, à un biais ou au hasard. Il dépend donc de plusieurs paramètres :

- l'absence de biais, garanti par une méthodologie adaptée ;

- la réalité statistique du résultat, garantie par un contrôle du risque de conclure à tort.

L'objectif de la méthodologie est de contrôler au maximum le risque de biais. Ces derniers « produisent des effets qui peuvent être pris pour ceux d'un traitement qui en fait en est dépourvu », d'après la définition de M. Cucherat. Le premier biais à prendre en compte est le biais de confusion. Les principaux facteurs de confusion sont : l'évolution naturelle de la maladie, l'effet placebo, la régression à la moyenne et l'effet de traitements, d'interventions ou de tout autre phénomène concomitants.(5)

Lors d'un essai clinique, le design comparatif permet de diminuer ce biais, en constituant un groupe « de référence ». Ce groupe contrôle recevra la même prise en charge que le groupe expérimental, le seul paramètre les différenciant sera l'administration du traitement à l'étude, qui sera le traitement expérimental ou un traitement contrôle (qui est parfois un placebo, parfois l'absence de tout traitement).

Un second paramètre, permettant de diminuer le biais de sélection, est la randomisation. En effet, pour assurer la comparabilité initiale entre les deux groupes (contrôle et expérimental), les sujets sont randomisés : l'allocation du traitement expérimental est ainsi effectuée de manière aléatoire. Afin de maintenir cette comparabilité au cours du temps, les patients doivent bénéficier de la même prise en charge (à l'exception du traitement expérimental) et l'estimation des critères de jugement doit être comparable pour éviter les biais de réalisation et d'évaluation. La méthode du double-aveugle (ni le patient ni l'investigateur ne sait si le patient reçoit le traitement expérimental ou le traitement contrôle) va le permettre, même si elle n'est pas systématiquement applicable et appliquée.(5)

Ainsi, un design d'étude et une méthodologie stricte dans la constitution des groupes permettent d'attribuer l'évolution clinique du groupe expérimental à l'effet du traitement de façon robuste. C'est depuis plusieurs décennies la seule façon de déterminer la preuve de l'efficacité d'un nouveau médicament. Toutefois on réalise aisément que ces différentes étapes ne sont pas du tout, ou sont difficilement applicables lorsque l'on traite des données de vie réelle. Ces dernières ne sont généralement ni randomisées ni comparatives, avec de nombreux biais de confusion et sont difficilement valides pour démontrer l'efficacité d'un traitement de manière fiable. Le principal risque lors d'une telle méthode d'évaluation est une surestimation de l'ampleur de l'effet, et les exemples sont très nombreux.

Le second risque est de conclure à tort du fait d'un risque d'erreur statistique. Le risque de conclure à l'efficacité d'un traitement qui est en fait inefficace est le risque de première espèce alpha. Il est lié aux fluctuations d'échantillonnage, qui, par hasard, peuvent faire apparaître une différence entre les deux groupes (expérimental et contrôle). Cette différence est uniquement liée au hasard alors qu'elle n'existe pas dans la réalité et entraîne le risque de mettre sur le marché un traitement sans aucune efficacité. Le risque bêta de deuxième espèce, à l'inverse, est le risque de ne pas mettre en évidence l'efficacité d'un traitement.(5) Dans l'utilisation des données de vie réelle, les comparaisons possibles sont infinies et exposent à un risque majeur d'inflation du risque alpha, avec pour conséquence des conclusions erronées quant à l'efficacité (ou à la toxicité) de certains médicaments. Là encore les exemples sont très nombreux.

En outre, la seule utilisation des RWD dans l'évaluation précoce du médicament est impossible, l'accès au traitement dans la « vraie vie » ne pouvant être envisagé avant une évaluation sous surveillance stricte. Au regard de tous ces paramètres, les essais cliniques restent indispensables pour les autorités de santé afin d'assurer et démontrer la balance bénéfices-risques favorable d'un nouveau traitement, à condition que la méthodologie et l'analyse des données soient robustes.

- Les essais simples bras et les contrôles externes pour un accès précoce à l'AMM

Dans le domaine des maladies rares, il est parfois difficile de réaliser des essais cliniques randomisés et les industries ont parfois recours aux essais cliniques simples bras. En effet, l'effectif est faible et les populations de patients sont hétérogènes ce qui rend difficile le recrutement de groupe contrôle en nombre suffisant et la randomisation. De plus, s'il s'agit d'un traitement innovant faisant émerger un espoir de guérison, il peut sembler difficile d'en priver une partie de la population.

Les essais simples bras interventionnels sont des essais pour lesquels tous les patients reçoivent le traitement expérimental. Depuis quelques années, ce type d'essai est parfois présenté comme unique étude pivot et permet l'obtention d'une AMM plus précoce pour le produit. Si la problématique des maladies rares justifie parfois le recours à des essais non comparatifs, il faut veiller à ne pas perdre de vue, quand cela est possible, que le gold standard initial reste l'essai clinique randomisé. En effet, les essais simples bras ne permettent pas de connaître l'évolution clinique qu'aurait connue la population sans recevoir le traitement, ce qui est une limite majeure.

Parmi les solutions envisagées pour pallier cela, le recours à des contrôles externes peut être une solution afin d'estimer le bénéfice du traitement en le comparant à une valeur de référence, ou à un groupe de patients non-inclus dans l'essai. L'enjeu primordial dans ce cas est d'obtenir un groupe qui ne diffèrerait de la population du bras expérimental, qu'au niveau de l'administration du traitement.

Les limites méthodologiques des essais simples bras et le recours à des contrôles externes sont présentés dans l'article de M.Cucherat and al. (6). L'article décrit différentes méthodes de formalisation des essais à contrôle externe :

- La comparaison avec un standard, c'est-à-dire une valeur de référence décrite dans la littérature. Cette méthode ne permet en aucun cas de s'adapter aux caractéristiques de la population du bras expérimental ;
- La méthode de comparaison indirecte ajustée (MAIC). Le contrôle externe est constitué dans ce cas de données agrégées d'une publication telle qu'une cohorte historique ou l'étude clinique pivot du traitement de référence. Il permet d'ajuster les résultats obtenus dans le bras unique de l'étude selon les caractéristiques des patients si cela est possible, pour que cette population se rapproche le plus possible de la population de la publication. La limite de ce type de comparaison est la nécessité d'avoir une cohorte avec une prise en charge standard similaire à celle que l'on investigate dans l'essai simple bras.(7) Comme il s'agit de cohortes rétrospectives déjà constituées, la temporalité n'est généralement pas la même, ce qui limite la comparabilité de du groupe expérimental avec le groupe contrôle ;

- Le contrôle à un « groupe synthétique », constitué de données individuelles issues d'une cohorte de référence telle qu'une base de données de vie réelle. Le principe consiste à sélectionner dans une large base de RWD des patients contrôles qui répondent aux critères d'inclusions de l'essai et qui ont des caractéristiques démographiques et cliniques comparables aux patients du groupe expérimental. Le principal avantage des contrôles externes constitués avec des données de vie réelle est la possibilité d'avoir accès à des données à l'échelle d'un patient et ainsi d'équilibrer le bras contrôle avec le bras expérimental afin de rendre le plus similaire possible les caractéristiques des populations des deux cohortes. La randomisation n'étant pas applicable, différentes approches permettent dans ce cas de diminuer les biais décrits précédemment. Les approches basées sur le score de propension permettent par exemple de déterminer la probabilité du patient de recevoir le traitement selon ses caractéristiques observées. Les techniques utilisées avec le score de propension sont les suivantes : l'appariement, l'ajustement, la pondération et la stratification.

La chronologie suivie pour définir le design de tels groupes est cruciale. Par exemple, le choix du contrôle externe et la définition de la stratégie d'évaluation du biais de confusion doivent être effectués *a priori*. La constitution du groupe externe doit également prendre en compte le plus de facteurs de confusions possible pour chaque critère. Ces précautions doivent donc être prises en amont de toute analyse et prédéfinies dans le protocole.

2.3. Les études observationnelles de vie réelle dans le suivi des médicaments commercialisés

- L'intérêt des données de vie réelle pour les acteurs de la santé

Les études de vie réelle ont leur importance pour de nombreux acteurs du système de soins et de développement du médicament. Elles permettent un suivi de l'usage post commercialisation des médicaments, de leur sécurité d'emploi, mais fournissent également de précieuses informations sur la prise en charge des pathologies.

A ce jour, le périmètre couvert par les études observationnelles est le suivant :

- les études post-AMM, réalisées par les industries pour évaluer la sécurité d'emploi des médicaments et à destination de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ;
- les études post-inscription à destination de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour déterminer le niveau de remboursement ou du Comité Économique des Produits de Santé (CESP) pour fixer le prix.

L'ANSM conduit elle-même des études pharmaco-épidémiologiques et coordonne les 31 Centre Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) et les 12 Centres d'Evaluation et d'Information sur la Phamacodépendance (CEIP) qui collectent des données de vie réelle du médicament. L'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) ont fondé fin 2018 le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE, afin de réaliser et coordonner des études de pharmaco-épidémiologie. (8)

La HAS a consacré une partie aux données de vie réelle dans la « doctrine de la commission de transparence » (2020).(9) Elle rappelle que « les études cliniques randomisées restent la méthode de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament ». En revanche, il lui arrive de formuler une demande de recueil de données complémentaires sous la forme d'étude post-inscription en vue de l'évaluation initiale, d'une extension d'indication ou d'une réévaluation. Ces études ont pour objectif de documenter les modalités d'utilisation, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation.

Un premier guide sur « les études post inscriptions sur les technologies de santé, médicaments et dispositifs médicaux et actes » a été publié en 2011. Il a été récemment mis à jour (juin 2021) et son objectif est de « proposer des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques pour optimiser le niveau de preuve de ces études et la confiance dans leurs résultats ». Il décrit toute la méthodologie à adopter pour mener des études de vie réelle de la rédaction du protocole à la collecte des données.

Dans son avis, elle formule également des recommandations selon les objectifs de l'étude : elle conseille d'avoir recours aux études observationnelles descriptives et non comparatives lorsque l'objectif est de décrire l'utilisation d'un produit de santé en routine. Elle oriente vers les études comparatives lorsque l'objectif est une analyse d'efficacité ou de sécurité par rapport à une pratique de référence.

Dans son guide (2021), la HAS décrit les 5 objectifs des études de vie réelle :

- décrire les conditions d'utilisation du produit ;
- estimer les scores d'utilité (par exemple lorsque l'évaluation initiale de la qualité de vie était biaisée, avec un suivi insuffisamment long ou réalisée sur un effectif de patients trop faible) ;
- mesurer l'efficacité et les risques liés à l'utilisation du produit en condition réelle d'utilisation. En effet, comme expliqué dans la partie précédente, les différences entre les essais cliniques et les études de vie réelle entraînent un besoin d'estimer l'effet bénéfique du traitement, son impact sur la qualité de vie des patients et ses risques en pratique courante ;
- mesurer la consommation des ressources ;
- mesurer l'impact organisationnel.

Au niveau européen, un guide sur les études basées sur des registres a été établi en septembre 2020. Son objectif est similaire au guide de la HAS, il s'adresse aux titulaires et demandeurs d'AMM et donne des recommandations méthodologiques pour mener de telles études. L'usage des études basées sur les registres, selon eux, peut être de compléter les preuves existantes lors des phases de pré-autorisation ou pour générer des preuves après l'obtention de l'AMM (lors des études de sécurité ou d'efficacité post commercialisation). La dernière utilité peut être de fournir des données sur l'exposition aux traitements durant la grossesse. (10)

La FDA a également créé son guide, le « real-world evidence program » en décembre 2018. (2)

En plus du suivi post AMM et de l'évaluation permanente de la balance bénéfices-risques du produit par les autorités régulatrices, les RWD apportent de précieuses informations, à de nombreuses étapes au cours du cycle de vie du médicament, aux industries pharmaceutiques. En Recherche et Développement (R&D), elles peuvent suggérer de nouvelles pistes, indications à approfondir ou des besoins insatisfaits dans la pathologie. Au niveau de l'accès au marché, elles permettent de renseigner sur le parcours de soin des patients (du diagnostic au traitement), sur les centres prescripteurs et sur l'utilisation en pratique du produit (posologie, schéma d'administration...). Les entreprises du médicament développent des services spécialisés dans les données de vie réelle afin de les collecter et de les analyser en collaboration avec les affaires médicales et les opérations cliniques.

La nécessité pour les professionnels de santé d'avoir des informations supplémentaires sur le traitement en pratique courante est évidente. Il peut s'agir d'informations cliniques sur la prise en charge des patients telles que les prescriptions, le diagnostic, les facteurs de risques...Au niveau de la communauté scientifique, elles peuvent permettre d'explorer de nouvelles associations entre un ou plusieurs médicaments et des événements, favorables ou défavorables.

Enfin, au niveau du patient, ces analyses de vie réelle permettent une amélioration de la qualité, de la sécurité et de la pertinence des soins qui lui sont prodigués. Ces études permettent de s'approcher au mieux de la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour un patient donné avec des informations sur les comportements à adopter en fonction de ses caractéristiques précises et de celles de sa maladie.

▪ Méthodologie

La complémentarité et l'apport majeur des études de vie réelle aux essais cliniques sont leur validité externe et leur généralisation. Les essais cliniques ont des critères d'inclusion souvent stricts qui sélectionnent la population étudiée de manière précise.

(11) Cette restriction à certains patients entraîne une plus faible représentativité de la population qui recevra le traitement *in fine* et une extrapolation des résultats pouvant être biaisée. Bien que les études cliniques contiennent des analyses en sous-groupe, elles permettent uniquement de vérifier que l'effet observé au niveau du critère principal soit maintenu au niveau de certains sous-groupes. Il s'agit d'analyses purement exploratoires au niveau desquelles il n'est pas possible de conclure, mais seulement de générer de nouvelles hypothèses, d'autant plus qu'il s'agit souvent de sous-groupes de faible effectif. Cette restriction s'applique également aux centres investigateurs, car ceux sélectionnés lors de l'étude n'ont pas obligatoirement les mêmes pratiques de routine (examens, traitement, suivi...). Les critères sociodémographiques peuvent également différer entre la population étudiée et la population traitée.

Les modalités d'utilisation ne sont pas non plus identiques entre une population encadrée dans un essai clinique, qui sera donc suivie de manière rapprochée à travers des visites médicales régulières et une population dans la vie courante. L'observance devrait être plus importante que lors de la vie réelle, d'autant plus qu'un essai clinique est d'une durée plus limitée dans le temps pour le patient.(12) Cela se traduit par des différences en termes pronostic entre les populations incluses dans les essais cliniques et celles qui ne le sont pas.(13)

Ce type d'étude permet d'observer les changements dans la pratique médicale de manière plus fiable. Les modalités de prescription des soignants ne seront pas les mêmes en pratique courante puisqu'ils pourront choisir naturellement les traitements qu'ils estiment les plus appropriés, contrairement aux essais thérapeutiques. Ainsi, le choix de la molécule, le schéma thérapeutique, l'ajustement de la posologie selon la tolérance et l'efficacité du traitement, ne seront pas encadrés de la même manière lors d'un essai clinique qui précise la moindre de ces spécificités.

Les études qui suivent le produit dans un contexte d'examen de routine peuvent permettre d'étudier des paramètres plus pertinents au niveau clinique. En effet, lors des études cliniques, le recours aux paramètres de substitution (surrogate) comme critères de jugement pour estimer l'évolution de la pathologie peut être moins adapté et ne reflètera pas totalement la réalité. (*Cf. Partie III.C*)

Le coût et le temps que requièrent les études de vie réelle peuvent être extrêmement inférieurs à ceux des essais cliniques, surtout lorsqu'elles s'appuient sur des bases de données constituées en amont. Il s'agit d'un réel point fort, surtout pour les pathologies complexes dont la prise en charge évolue en permanence. Lorsqu'une période d'observation prolongée est nécessaire, la durée des études de vie réelle peut permettre un long suivi des patients et ainsi d'avoir davantage d'informations sur la toxicité du traitement, lorsque les effets indésirables sont rares par exemple. L'étude de l'effet du traitement sur des périodes plus étendues est également favorisée par leur coût moins élevé que les essais thérapeutiques. Le coût faible de ce type d'étude est expliqué par l'absence d'approvisionnement en produit et actes médicaux puisque

tous les soins de routine et les produits sont pris en charge et prescrits en vie courante.(3)(4)

2.4. Les sources de données de vie réelle

▪ Définitions

La HAS décrit deux types de données :

- primaires, lorsque la collecte de données est réalisée *de novo* pour l'étude (si aucune base de données existante ne permet une analyse par exemple) ;
- secondaires, lorsque l'étude porte sur des données déjà rassemblées au sein de bases de données au niveau national ou international.

La figure n°1, ci-contre, décrit la complexité des nombreuses sources et flux de données de santé disponibles, accessibles ou non, réglementées ou non. Les données de vie réelle peuvent provenir d'une variété de sources telles que : les bases de données médico-administratives (SNDS, SNIIRAM, PMSI...), les données de remboursement et de facturation, les images issues des actes d'imagerie, les cohortes et registres, les dossiers médicaux des patients, les données collectées via des applications mobiles, les sites internet, les réseaux sociaux...

Illustration de la diffusion des données de santé « en vie réelle ».

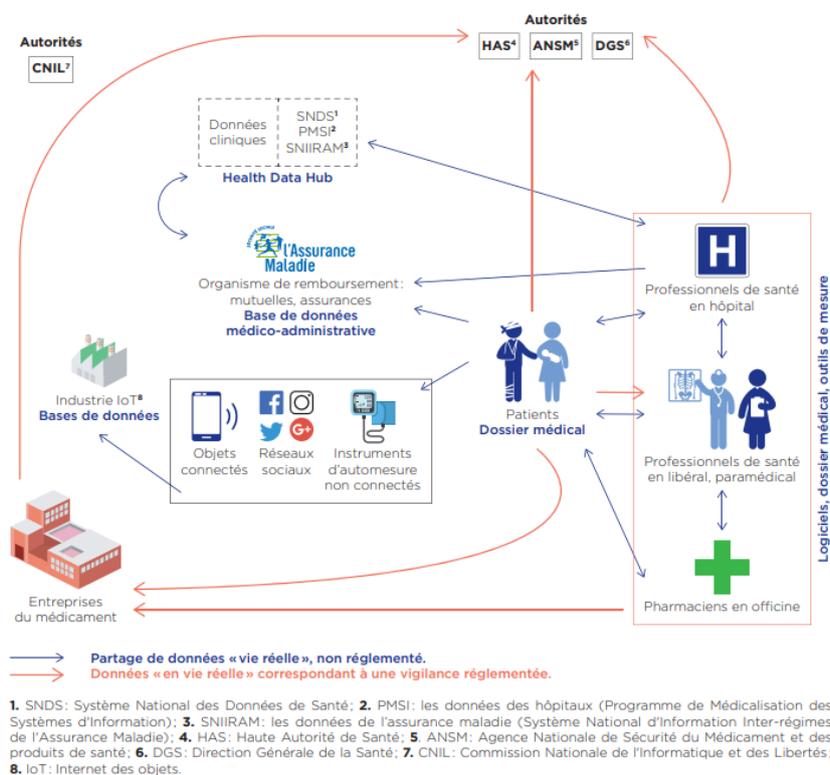


Figure 1 Les sources et les flux de données de vie réelle en France (8)

■ Les bases de données médico-administratives en France

Le Health Data Hub (HDH)

Le Système National des Données de Santé (SNDS) a été créé en 2016 dans la continuité du dispositif mis en place en 1998 par la loi de financement de la sécurité sociale : le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le HDH, créé par la loi du 24 Juillet 2019, est une plateforme visant à mettre à disposition les données de santé, notamment la base du SNDS de manière facilitée et sécurisée. Le HDH ne contient aucun nom, prénom ni numéro de sécurité sociale.

Le HDH est un groupement d'intérêt public (GIP), il regroupe 56 parties prenantes (majoritairement des organismes publics tels que la HAS, la CNAM...). Les quatre enjeux du Health Data Hub sont les suivants :

- mettre en valeur le patrimoine de données ;
- faciliter leur usage ;
- protéger les données des citoyens ;
- innover avec l'ensemble des acteurs.

Le SNDS est composé de différentes bases de données médico-administratives.(14)

- SNIIRAM, le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie ;
- PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui regroupe les soins à l'hôpital (public et privé) ;
- CépiDC, Centre d'épidémiologie sur les causes de décès, qui renseigne sur la date et toutes les causes de décès ;
- L'EGB, Échantillon Généraliste de Bénéficiaires. Il s'agit d'un échantillon représentatif au 97^{ème} des données du SNIIRAAM. Cette base regroupe à la fois des personnes qui ont bénéficié d'un remboursement (consommant) ou non et couvre une période de 20 ans contre 2 pour la SNIIRAM, qui elle concerne seulement les consommant. Grâce à cette profondeur temporelle, l'EGB permet de suivre le parcours de soin des individus et de réaliser des études longitudinales, mais sur un échantillon plus limité en taille ;

- Des bases thématiques avec des données agrégées (Datamarts BO) que ne nous détaillerons pas ici.

Autres bases de données françaises

En France, au-delà des bases de données médico-administratives constituées, des bases spécifiques à une pathologie sont également réalisées grâce à des partenariats publics et privés. Ces types de bases permettent l'accès à toutes les sources de données préexistantes et favorisent leur réutilisation avec une facilité d'accès et un partage que les instances visent à développer.

La création des bases de données communes en collaboration avec plusieurs centres de santé permet de développer de véritables réseaux d'échanges entre les professionnels de santé et apporte de nombreuses informations. Cela permet également de mettre à disposition des données plus volumineuses, uniformisées au niveau de la qualité et de la saisie des données, qui reflètent des pratiques variées.(3)

Les points de vigilance à ne pas perdre de vue lors de l'établissement de telles bases communes restent la méthodologie employée pour alimenter ces bases et garantir des données de très haute qualité.

- Les bases de données privées

Les industriels et le secteur privé s'intéressent depuis quelques années à la création de ces bases de données. Elles centralisent et mettent à disposition les données des patients moyennant finances. Par exemple, Flatiron Health® est une société de technologie de santé et de services américaine qui collecte et analyse des données sur

le traitement des patients dans le domaine de l'oncologie. Il s'agit d'une plateforme de données de vie réelle qui agrège des données cliniques et administratives provenant de sources diverses telles que les enregistrements médicaux électroniques et les factures de soins de santé des patients atteints de cancer. La société a été acquise par Roche en 2018.(15)

TriNetX est une seconde entreprise américaine qui souhaite combiner l'accès en temps réel aux données cliniques longitudinales avec des analyses visant à optimiser les différentes étapes de mise en place de la recherche (recrutement des patients, sélection des sites, faisabilité des protocoles...). Leurs clients sont aussi bien des grands industriels tels que Sanofi, Pfizer, Bristol Myers Squibb que des organismes publics de recherche ou des centres hospitaliers. Ces partenariats leur permettent de construire des bases de données alimentées par des registres tumoraux, des données génomiques et des dossiers médicaux informatisés (*electronic health records*, EHR). Ils possèdent une plateforme interactive nommée TriNetX Live.

- La base mondiale de pharmacovigilance : VigiBase

Avec pas moins de 25 millions de rapports d'effets indésirables médicamenteux suspectés, VigiBase est la base de données de vie réelle sur le médicament la plus grande dans le monde. Elle a été créée en 1978, développée par le Uppsala Monitoring Center (UMC) sous l'autorité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La base est alimentée par 150 pays. Pour permettre l'analyse, la précision et l'agrégation des effets indésirables recueillis, la base utilise la classification MedDRA ainsi que WHODrug.

La centralisation d'une quantité de rapports de pharmacovigilance aussi importante a pour objectif la détection des signaux de sécurité des médicaments plus précoce et augmente ainsi la probabilité de détecter des effets indésirables rares. Les prises en charge et autorisation de mise sur le marché de chaque pays pouvant varier, ce regroupement de données rend les comparaisons entre les profils de sécurité des traitements au niveau international et interrégional possible. Cette base contribue ainsi à l'évaluation permanente des médicaments déjà commercialisés et prescrits à travers le monde. Ce sont les autorités nationales de chaque pays qui transmettent les déclarations individuelles de pharmacovigilances (ICSR) à VigiBase. Toute personne titulaire d'un diplôme dans le domaine médical peut demander une extraction de la base de données pour réaliser des analyses.(16) Certains biais peuvent être observés notamment au niveau de l'analyse d'imputabilité et des déclarations qui peuvent varier selon les régions.

Au niveau Européen, EudraVigilance est le système de surveillance des effets indésirables géré par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ainsi, l'autorité européenne transfère régulièrement au centre de surveillance d'Uppsala ses données de pharmacovigilance.

- L'intégrité et la sécurité des bases de données

Le principal enjeu sur lequel repose de telles plateformes est tout d'abord la garantie de la confidentialité, de la sécurité et de l'intégrité des données tels que cela est décrit dans le Règlement Général de Protection des Données (RGPD).

En effet, pour permettre une analyse robuste, les sources de données de vie réelle utilisées doivent permettre de limiter au maximum les données manquantes et doivent être complétées avec précision et rigueur. Si ce n'est pas le cas, leur analyse pourrait conduire à des différences qui n'existent pas dans la réalité. Uniformiser la collecte, vérifier la cohérence et l'absence d'erreurs dans la saisie doit permettre d'avoir des données fiables.

Bien que pseudo-anonymisées, la question du stockage de données aussi volumineuses et confidentielles par des géants américains tels que le *cloud* Microsoft Azure ou Amazon font beaucoup débat en Europe. Lorsque les structures d'hébergement sont américaines, elles sont soumises au « cloud act » qui indique le droit de l'autorité américaine de contraindre les entreprises sur son sol à lui fournir les données sur leur serveur. Le Health Data Hub fait par exemple partie des structures qui ont opté pour Microsoft. La commission européenne et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) suivent ce sujet de près. Des alternatives existent, telles qu'avoir recours à des prestataires locaux, comme la société française OVHcloud[®]. Cependant, les fonctionnalités offertes par chacun des sites d'hébergement varient et peuvent convaincre parfois de faire confiance à des sociétés étrangères. De plus, une fois ce dernier choisi, envisager un changement de prestataire représente des sommes astronomiques et un temps considérable.(17)

Le coût d'accès aux données de santé des patients est important et peut également faire émerger des questions.

3. La complexité du développement du médicament dans le myélome multiple

3.1. Le myélome multiple

- Épidémiologie

Le myélome multiple est une hémopathie maligne incurable qui touche environ 5 000 nouveaux patients par an, en particulier les sujets âgés. Il représente 1 à 1,8% des cancers dans le monde et il s'agit de la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente.(18) L'âge médian de diagnostic est de 70 ans et plus de 30% des patients ont plus de 75 ans à ce moment-là.(19)(20)

Les facteurs de risque du myélome multiple sont les suivants : l'obésité, l'exposition aux pesticides, certains facteurs génétiques, l'origine ethnique (prédominance africaine), le sexe masculin, l'exposition aux radiations ionisantes et les antécédents d'infections par certains virus.

- Physiopathologie

Les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées dans la moelle osseuse. Les plasmocytes sont la forme mature terminale des lymphocytes B, leur rôle est la production d'anticorps. En cas de myélome, la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux entraîne la synthèse en quantité excessive d'anticorps (immunoglobulines). La protéine monoclonale ou protéine M correspond à l'anticorps sécrété par le plasmocyte anormalement multiplié. Cette prolifération envahit la moelle et perturbe la synthèse des autres lignées sanguines. Les principaux symptômes du myélome sur

lesquels repose en partie le diagnostic sont les critères CRAB (les douleurs osseuses, l'hypercalcémie, l'anémie et l'atteinte rénale) et les manifestations infectieuses.(19)
Chez 70% des patients, les symptômes les plus communs sont les douleurs osseuses, la fatigue et les infections persistantes ou récurrentes.(21)

- Les types de myélome

Le myélome multiple évolue en différents stades. Le stade le plus précoce est nommé MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance). Le risque de progression en myélome « actif » est de 1% par an. Il s'agit d'un stade bénin avec une concentration modérée en protéine monoclonale et l'absence d'autres anomalies biologiques ou clinique. Le second stade est le myélome multiple latent (indolent), nommé SMM (smoldering multiple myeloma), asymptomatique avec tout de même un taux anormalement élevé de protéine monoclonale et la présence de cellules hématopoïétiques anormales supérieures à 10%. Cette fois, le risque de progression est de 10% les cinq premières années puis décroît ensuite.

Enfin, le diagnostic du stade « actif » du myélome multiple repose sur différents paramètres biologiques et cliniques. L'immunoglobuline monoclonale à laquelle nous avons fait référence en tant que protéine M est détectée, caractérisée et mesurée dans le sérum et/ou les urines. L'atteinte symptomatique est déterminée sur la base des critères CRAB grâce à l'ionogramme pour estimer la calcémie, une créatinémie pour estimer l'atteinte rénale, l'hémogramme pour l'anémie et enfin les lésions osseuses sont évaluées via des techniques d'imagerie telles que l'IRM, le PET Scanner ou la radiographie.(22)

Ainsi, selon les critères de l'IMWG (Inter Myeloma Working Group), le myélome est affirmé si le myélogramme révèle une présence supérieure à 10% de plasmocytes clonaux ou un plasmocytome osseux et au moins un des critères CRAB et/ou de biomarqueurs de malignité. Le stade myélome actif nécessite la mise en place d'un traitement.(23)

3.2. La prise en charge du myélome multiple

- Contexte

La prise en charge du myélome multiple est très complexe avec, pour un même patient, différentes évolutions au cours de la maladie (figure n°2). Le myélome multiple demeure une maladie incurable. Tous les patients décèdent à plus ou moins long terme en développant des résistances aux traitements et l'évolution de la maladie est marquée par des rechutes de plus en plus rapprochées, avec une diminution de la durée de réponse aux traitements (rémission) au fur et à mesure des cycles. Lors de la première ligne de traitement, le patient est considéré comme Myélome Multiple Nouvellement Diagnostiqué (NDMM) puis à partir de la seconde ligne il est considéré comme Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire (MMRR).

La réponse clinique est évaluée à partir de la quantification du composant monoclonal (sérique et/ou urinaire) et grâce au dosage des chaînes légères libres. Selon les critères IMWG, la réponse au traitement sera qualifiée de réponse complète, réponse complète stringente, très bonne réponse partielle, réponse partielle. (cf. tableau en annexe A)

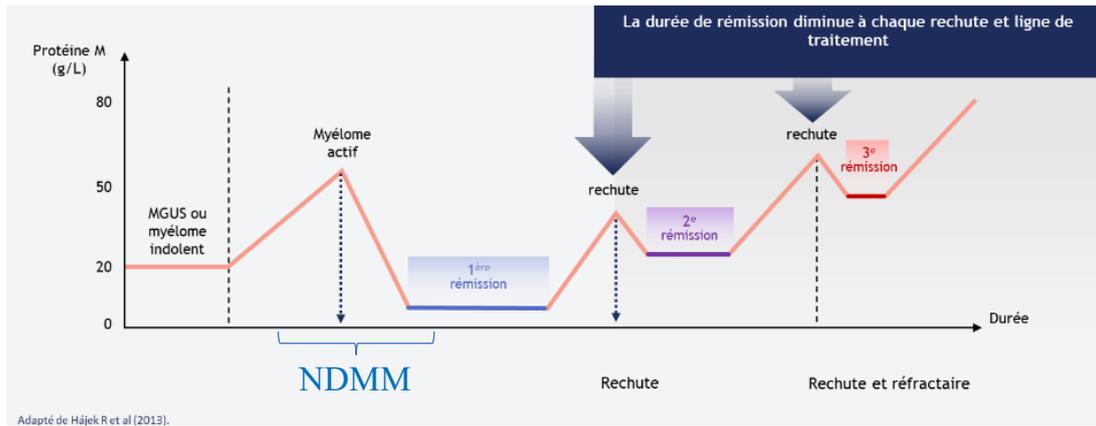


Figure II Évolution du myélome multiple et ses rechutes

- La stratégie thérapeutique

Chaque cycle de traitement comporte plusieurs administrations sur une durée de 21 à 28 jours. Le nombre de cycles de traitement dépend de la tolérance du patient et de son efficacité. Une « ligne » de traitement regroupe tous les cycles d’une même combinaison thérapeutique.

Les combinaisons thérapeutiques obtiennent leur AMM pour des indications précisant le stade du myélome concerné : chez le patient nouvellement diagnostiqué, lors d’une première rechute, une seconde rechute, à la suite d’un nombre défini de traitements antérieurs...

De nombreuses molécules sont disponibles dans la stratégie thérapeutique du myélome multiple et sont administrées en combinaison (doublettes, triplettes, quadruplettes, quintuplettes...). L’amélioration de la prise en charge du myélome multiple durant les dernières années repose sur l’arrivée des IP (inhibiteurs du protéasome), des immunomodulateurs et d’autres thérapies innovantes comme les

anticorps monoclonaux. Ils ont permis une prolongation de la survie globale.(24) L'immunothérapie se concrétise aujourd'hui avec l'arrivée des CAR-T cells anti-BCMA (Antigène de Maturation des lymphocytes B) sur le marché. L'arrivée des immunothérapies et des thérapies ciblées fait émerger, depuis quelques années, un espoir de guérir enfin les patients. Nous reviendrons plus précisément sur ces classes thérapeutiques dans la suite de cet écrit.

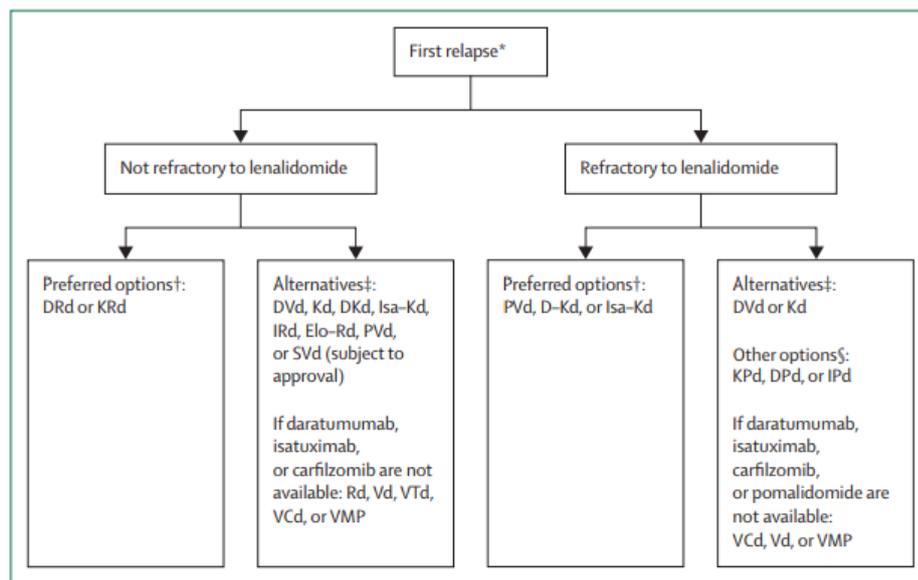
- Traitement de première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués (NDMM)

En première intention, chez les patients nouvellement diagnostiqués, la question du schéma optimal pour l'autogreffe est posée même si elle reste le standard de traitement. Le statut d'éligibilité à l'autogreffe dépend de l'âge et du score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) des patients (en général en dessous de 70 ans).

Les bénéfices en termes de survie globale apportés par le lénalinomide lors des essais cliniques ont affirmé sa place dans les traitements de première ligne du myélome. Ainsi, en première ligne chez les patients éligibles à l'autogreffe, il est approuvé en association en traitement d'induction ou seul en traitement de maintenance. Chez les patients non éligibles à l'autogreffe il est approuvé en association, avec d'autres molécules selon un schéma plus « classique » et semblable aux traitements de rechute.

▪ Traitement des patients en rechute et réfractaires (MMRR)

Chez les patients en rechute ou pour lesquels la maladie a progressé, il n’y a pas de traitement standard. Cependant, en 2021, l’IMWG et la Société Européenne de l’Oncologie Médicale (ESMO) ont établi de nouvelles recommandations sur la prise en charge du myélome multiple.(18)(25) Les recommandations reposent sur le statut réfractaire ou non des patients au lénalinomide. La figure n°3 ci-dessous, présente les recommandations IMWG chez les patients en première rechute et illustre la multitude de traitements et de possibilités.



DKd=daratumumab plus carfilzomib plus dexamethasone. DPd=daratumumab plus pomalidomide plus dexamethasone. DRd=daratumumab plus lenalidomide plus dexamethasone. DVd=daratumumab plus bortezomib plus dexamethasone. Elo-Rd=elotuzumab plus lenalidomide plus dexamethasone. IPd=ixazomib plus pomalidomide plus dexamethasone. IRd=ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone. Isa-Kd=isatuximab plus carfilzomib plus dexamethasone. Kd=carfilzomib plus dexamethasone. KPd=carfilzomib plus pomalidomide plus dexamethasone. KRd=carfilzomib plus lenalidomide plus dexamethasone. PVd=pomalidomide plus bortezomib plus dexamethasone. Rd=lenalidomide plus dexamethasone. SVd=selinexor plus bortezomib plus dexamethasone. VCd=bortezomib plus cyclophosphamide plus dexamethasone. Vd=bortezomib plus dexamethasone. VMP=bortezomib plus melphalan plus prednisone. VTd=bortezomib plus thalidomide plus dexamethasone. *Consider salvage auto-transplantation in eligible patients. †Grade of recommendation: 1A. ‡Grade of recommendation: 1B. §Grade of recommendation: 1C

Figure III Recommandations de traitement des patients myélome multiple en première rechute selon leur statut réfractaire au lénalinomide (25)

En annexe B, figure un tableau non exhaustif présentant les différentes combinaisons autorisées ou à l'étude dans le myélome multiple. Il précise à partir de quel type et de combien de lignes de traitements, les combinaisons sont autorisées. Il précise également leur rang de recommandation ESMO.

Ces nombreux choix de thérapies offrent une infinité de possibilités grâce aux nombreuses combinaisons possibles entre chacune d'entre elles et autant de solutions pour s'adapter aux différents profils de patients. En revanche, dans la pratique quotidienne des soignants, le choix des traitements est complexe.

Ces réflexions sont abordées lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et demandent aux professionnels de santé une mise à jour régulière et importante de leurs connaissances dans un environnement en constante évolution. Le choix du traitement lors des différentes rechutes repose sur divers facteurs tels que la volonté du patient, son âge, les comorbidités et la toxicité du traitement, son profil cytogénétique, les types de traitements antérieurs reçus et leur efficacité. Malgré tout, le myélome multiple reste à ce jour une maladie incurable.

3.3. Les classes thérapeutiques dans le myélome multiple

Les principales classes thérapeutiques dans le myélome multiple sont présentées en Annexe C. Le mécanisme d'action et le profil de tolérance des plus couramment prescrites sont présentés ci-dessous.

- Les agents immunomodulateurs : IMiDs

Cette classe thérapeutique est représentée par la thalidomide (Thalidomid[®]), le lénalinomide (Revlimid[®]) et le pomalidomide (Pomalyst[®]).

Ils sont le traitement standard des patients atteints de myélome multiple tous stades confondus.

Leur activité passe par de nombreux mécanismes biologiques qui ne sont pas tous bien décrits tels que l'inhibition et la régulation de l'angiogenèse, l'induction de la cytotoxicité, la diminution de la prolifération et de la fonction des lymphocytes T régulateurs et l'immunosuppression.

Les principaux effets secondaires des IMiDs sont :

- les troubles hématologiques tels que les cytopénies. La thalidomide entraîne moins, à l'exception des neutropénies ;
- les troubles cardio-vasculaires, avec un sur risque d'évènements thromboemboliques veineux observés avec les trois molécules qui nécessite une prophylaxie associée. La bradycardie et l'hypotension orthostatique sont également observées chez les patients traités par lénalinomide ;
- de nombreuses neuropathies sont observées, plus particulièrement avec la thalidomide ;
- d'autres troubles neurologiques tels que les vertiges (lénalinomide), la somnolence et les troubles de la mémoire ;

- des affections musculo-squelettiques sont observées sous lénalinomide (douleurs osseuses, crampes...);
- des effets gastro-intestinaux : constipation (thalidomide) et diarrhées (lénalinomide).(26)(27)

- Les IPs : Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib (Velcade[®]) est le premier membre de cette classe thérapeutique à avoir été commercialisé en 2003. Quelques années plus tard, carfilzomib (Kyprolis[®]) et ixazomib (Ninlaro[®]) se joignent à lui pour former la classe des inhibiteurs du protéasome.

Leur activité passe par le blocage et une régulation négative des facteurs de transcription et de protéines qui, *in fine*, mènera à la mort cellulaire par apoptose des cellules cancéreuses.

Bien qu'ils aient une efficacité connue dans le myélome multiple, des facteurs de résistances émergent lors du traitement des patients. Ci-dessous, on peut trouver les principaux effets indésirables observés avec ces trois molécules (Tableau n°1).

Tableau I Effets indésirables des inhibiteurs du protéasome

MOLECULE EFFETS INDESIRABLES

BORTEZOMIB	<ul style="list-style-type: none"> - les toxicité hématologiques (thrombopénie, neutropénie, anémie) ; - la toxicité neurologique avec des leuco encéphalopathies et des neuropathies périphériques très fréquentes ; - la réactivation du zona et de l'hépatite b ; - une toxicité cardiovasculaire se manifestant par une hypotension orthostatique.(28)
CARFILZOMIB	<ul style="list-style-type: none"> - une toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque, hypertension artérielle...) - une hépatotoxicité ; - l'insuffisance rénale aiguë ; - des encéphalopathies postérieures réversibles ; - les infections des voies aériennes respiratoires ; - les insomnies ; - les douleurs articulaires et dorsales.(29)
IXAZOMIB	<ul style="list-style-type: none"> - l'infection des voies aériennes supérieures, - les affections hématologiques : thrombocytopénies, neutropénies ; - la toxicité neurologique : neuropathies périphériques ; - les affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, vomissement, constipation ; - les éruptions cutanées ; - les œdèmes périphériques ; - les douleurs articulaires et dorsales.(30)

- Les anticorps monoclonaux, anti-CD38

Daratumumab (Darzalex[®]) et isatuximab (Sarclisa[®]) sont les deux molécules de cette classe approuvées pour le myélome multiple.

Il s'agit de deux immunoglobulines monoclonales IgG1 anti-CD38 qui, grâce à leur liaison au récepteur CD38, déclenchent des mécanismes conduisant à la mort des cellules exprimant ce récepteur à leur surface (phagocytose, cytotoxicité cellulaire et dépendante du complément). Ce récepteur est fortement exprimé par les cellules malignes du myélome multiple.

Leur profil de tolérance décrit dans le résumé des caractéristiques du produit est résumé ci-dessous.

L'effet indésirable le plus fréquent, lié à leur nature d'anticorps, est la réaction liée à la perfusion. Leurs autres effets indésirables communs sont surtout liés à des affections hématologiques (neutropénies), des infections des voies aériennes supérieures (pneumonies, bronchites), toux, dyspnées, et l'hypertension. Les affections gastro-intestinales (diarrhée, nausées...) sont fréquemment observées. Des effets spécifiques au daratumumab ont été décrits tels que des affections du système nerveux (neuropathies, céphalées) et des dorsalgies.(31) Les effets indésirables décrits lors des études pivots d'isatuximab, ICARIA et IKEMA, étaient semblables à ceux du daratumumab, à l'exception de la fibrillation auriculaire qui a été décrite de manière fréquente.(32)

- Immunothérapie : CAR-T cells

Idecabtagene vicleucel ou Ide-cel (Abecma[®]) est la première thérapie CAR-T à recevoir son autorisation conditionnelle de mise sur le marché accordée par l'EMA dans le traitement du myélome multiple. Il est actuellement sous le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France.

Il s'agit d'une immunothérapie constituée de lymphocytes T autologues génétiquement modifiées et enrichie qui contient des cellules transduites grâce à un vecteur lentiviral codant un Récepteur Antigénique Chimérique (CAR) qui reconnaît l'Antigène de Maturation des lymphocytes B humains (BCMA).

Actuellement, les effets indésirables redoutés et surveillés avec une telle thérapie sont le syndrome de relargage des cytokines. Ce syndrome a été observé chez tous les patients perfusés par Abecma[®] à des degrés de sévérité divers. Des toxicités neurologiques ont également été observées (aphasie et encéphalopathie), ainsi que des infections et des neutropénies fébriles. Le traitement nécessitant une chimiothérapie lymphodéplétive en amont, les patients peuvent présenter des cytopénies prolongées. Les autres effets indésirables observés sont les suivants : hypogammaglobulinémie, tumeurs malignes secondaires, réaction d'hypersensibilité pouvant être graves (réaction anaphylactique).(33)

3.4. La recherche clinique dans le myélome multiple et ses limites

- Difficultés de comparaison entre les études cliniques

De nombreux essais cliniques sont menés à travers le monde, d'une part pour explorer les traitements selon les stades de la maladie, d'autre part pour explorer chaque combinaison selon le nombre de rechute(s), les traitements antérieurs reçus... La combinaison optimale et la chronologie des traitements reçus par un patient donné ainsi que le moment et le rôle de l'autogreffe ne sont à ce jour pas clairement établis, bien que l'IMWG et l'ESMO aient formulé des recommandations en 2021. Aucune étude clinique comparative entre les récents traitements ne permet d'avoir une stratégie thérapeutique standard à suivre. La comparaison directe entre les résultats d'étude n'est pas possible car il s'agit de populations complexes avec de nombreuses caractéristiques qui peuvent différer au niveau des designs d'études et des durées de suivi médianes qui varient. Lors du choix d'une thérapie vis-à-vis d'une autre, il est nécessaire de prendre en considération l'efficacité relative. La complexité de la population et du myélome multiple est due à leur hétérogénéité qui entraîne des variations des résultats selon les critères d'éligibilité des études. (34)

- Hétérogénéité du myélome multiple et des populations de patients

Selon l'ASCO, seulement 3 à 5% des patients atteints d'un cancer participeraient aux essais cliniques, et seraient plus jeunes et en meilleure santé que la moyenne des patients malades.(35) Selon l'étude observationnelle de la cohorte CONNECT-MM, aux Etats-Unis, jusqu'à 40% des patients en routine ne seraient pas éligibles pour des

essais cliniques.(36) Il y a un réel besoin d'élargir les critères d'éligibilité pour augmenter la représentativité des essais vis-à-vis de la population générale.

Le myélome est une pathologie très complexe, avec des caractéristiques des patients très hétérogènes. Les caractéristiques de la population traitée, qu'il est important de prendre en compte, sont expliquées ci-dessous.

Les facteurs liés au patient à prendre en compte sont les suivants :

- l'âge des patients puisqu'il conditionne l'autogreffe et les comorbidités, influencent beaucoup la survie globale ;
- le déclin fonctionnel, l'âge avancé et la présence de comorbidités définissent la « fragilité » (*frailty*) des patients, prédictive de mauvais pronostic et de toxicité.(34) Elle peut être évaluée entre autres avec le score de performance ECOG ;
- l'insuffisance rénale, est un facteur de pronostic connu dans le myélome multiple. Il est souvent utilisé comme critère d'exclusion lors des essais cliniques. Dans la population atteinte de myélome, 39% des patients auraient un historique d'insuffisance rénale lors de l'initiation de leur traitement. Dans les essais de phase 3, la représentation de ce type de population varie beaucoup et les fonctions rénales permettant l'inclusion des patients varient d'une étude à l'autre. (34)

Les caractéristiques, cette fois liées à la maladie et au traitement :

- L'historique des traitements du patient (le nombre et le type de traitements antérieurs) ainsi que le statut réfractaire est un facteur important car il conditionne la réponse aux thérapies suivantes. En effet, comme nous l'avons dit plus haut, les périodes de rémission se raccourcissent au fur et à mesure des lignes de traitement. Les patients peuvent développer des résistances à certaines thérapies ce qui affectera ensuite leur réponse aux traitements successifs. En pratique courante, le pourcentage de personnes réfractaires au lénalinomide est un critère important puisqu'il est souvent prescrit dès les premières lignes. Il s'agit d'un critère connu de mauvais pronostic. La nécessité d'avoir des études avec des patients réfractaires au lénalinomide est crucial pour se placer dans des conditions de vie réelle. Aujourd'hui par exemple, il y a également un réel besoin de connaître l'efficacité du traitement d'un anti-CD38 après un autre car dans quelques années, la plupart des patients seront dans ce cas ;
- Le stade de la maladie ISS (International staging system) est souvent utilisé comme facteur de stratification lors de la randomisation pour éviter les déséquilibres entre le bras expérimental et le bras contrôle ;
- Le risque cytogénétique de la maladie entraîne un moins bon pronostic de survie. Les principales mutations observées sont la délétion 17, la translocation t(4 ;14), et la translocation t(4 ;16). La proportion de patients ayant de telles caractéristiques varie selon les études. (34)

- Pertinence clinique des paramètres de substitution « surrogate »

En oncologie, les principaux critères de jugement utilisés pour estimer l'effet d'un traitement sur une maladie sont la survie globale et la survie sans progression. La survie globale est la durée entre la randomisation et la date de décès toutes causes confondues. Ce critère demande une longue période de suivi et un coût plus important. La survie sans progression est définie comme la durée entre la randomisation et la première documentation d'une progression de la maladie ou la date de décès toutes causes confondues. Elle est utilisée comme critère de substitution (*surrogate*) pour estimer la survie globale de manière plus rapide (avec un suivi moins long) et un nombre d'évènements moins important pour son calcul.(37)

Plus récemment, un autre critère utilisé et recommandé par l'ESMO, est la négativité de la Maladie Résiduelle Minimale (MRD) chez les patients en réponse complète. Elle est corrélée avec une survie sans progression et une survie globale prolongée chez les patients et ce, quel que soit leur statut (NDMM ou MMRR). La MRD négative est définie comme l'absence de plasmocytes tumoraux dans 1 000 000 de cellules de la moelle osseuse (MRD 10^{-6}). (18)

La survie sans progression (PFS) peut être impactée par la stringence du critère utilisé pour définir la rechute lors d'une réponse complète. Les critères de la Société Européenne de Transfusion de Sang (EBMT) définissent cette rechute comme la réapparition de la protéine M en immunofixation tandis que l'IMWG le définit comme une augmentation du taux sérique ou urinaire de la protéine M.(34) D'autre part, en pratique courante, les critères permettant de définir une rechute ou une

progression sont souvent moins stricts que lors des essais cliniques. Par exemple, la MRD est réalisée quasi-systématiquement chez des patients en réponse complète lors des études cliniques actuelles, ce qui n'est pas du tout le cas en routine.

Bien que la profondeur de la réponse soit corrélée à la PFS et la survie globale (OS), certains essais rapportent des discordances entre ces trois termes. Cette diminution de l'OS ou de la PFS peuvent être dues à une toxicité ou des rechutes agressives par exemple. Pour pallier cela, un bon facteur de pronostic est l'atteinte d'une réponse complète soutenue ou l'augmentation de la réponse au cours du temps c'est-à-dire en prenant en compte l'aspect évolutif de cette réponse.

4. Exemple d'utilisation des données de vie réelle dans le myélome multiple

4.1. Les bases de données de vie réelle dans le myélome multiple

- Les limites des bases médico-administratives

La base du SNDS comporte de nombreuses informations telles que la date de naissance, le sexe, le médecin traitant, les soins remboursés en ville ou à l'hôpital... En revanche, elle ne contient aucune donnée d'ordre clinique, c'est-à-dire : aucun résultat d'examen clinique ni paraclinique, de diagnostics médicaux...Elle ne couvrira pas non plus l'automédication et les médicaments non remboursés.

Ses avantages sont sa multitude d'informations et ses données de haute qualité avec peu de données manquantes. Elle pourra, par exemple, renseigner sur le médicament pris par un patient, sa posologie. En revanche, elle ne pourra pas renseigner sur

l'observance du patient. La surveillance clinique est approximée grâce à des dates d'actes médicaux mais sans aucun résultat de ces derniers.

Le suivi d'un patient au niveau de la SNIIRAM ne couvre que 2 ans, ce qui ne permet pas d'avoir un recul suffisant pour suivre une maladie telle que le myélome. L'EGB permet quant à lui un suivi prolongé, mais ne représente qu'1% de la population. Bien que représentatif, il n'est pas adapté pour des maladies rares ou à fréquence réduite puisqu'il s'agit d'un échantillon et que les fréquences de telles maladies sont trop faibles. Pour approfondir des thématiques telles que la prise en charge thérapeutique des patients, la SNIIRAM et l'EGB possèdent donc leurs limites.(38)

Deux moyens sont mis en place pour pallier à cela. Tout d'abord, la mise en place d'algorithmes pour identifier les pathologies. Il s'agit de modèles difficiles à valider au niveau de leur sensibilité et de leur spécificité. Ensuite, la possibilité de chaînage et d'études multi sources sont intéressants puisqu'ils permettent d'avoir une complémentarité entre une cohorte avec des informations cliniques et la base du SNDS. Pour l'instant, ces deux moyens sont complexes à mettre en place et nous ne les développerons pas dans cette thèse.

- Les cohortes observationnelles spécifiques à l'oncologie

En oncologie, le Health Data Hub a développé un partenariat avec Unicancer, nommé « Unibase », afin d'enrichir ses catalogues de données grâce aux centres de lutte contre le cancer.

Une cohorte CONNECT-MM a été développée aux États-Unis. Il s'agit de la première cohorte observationnelle prospective chez les patients NDMM. Elle collecte

des données de patients en pratique courante, y compris les patients participant à des essais cliniques. Elle vise l'inclusion de 3000 patients avec un suivi qui a débuté en septembre 2009 et elle est toujours en cours. Son objectif principal est de décrire la prise en charge en première ligne du myélome multiple et les stratégies secondaires.(39) Une première analyse sur les caractéristiques démographiques des patients NDMM et de leur maladie à baseline ont été publiées sur 1493 patients en 2014. Par exemple, elle renseigne sur l'âge médian de diagnostic des patients (67 ans), la proportion de patients à haut risque cytogénétique (16,9%) leur stade ISS (26,9% ;34,9% ;38,7% de stade I ; II et III respectivement). (40)

En 2017, une analyse des critères d'éligibilité des essais cliniques randomisés chez les patients NDMM a été publiée. Elle montre que 40% des patients inclus dans la cohorte CONNECT-MM ne sont pas éligibles aux essais cliniques randomisés. Les principaux critères d'exclusion de ces patients sont : une protéine M<1,0 g/dL, un taux de créatinine >2,5mg, un taux de neutrophiles et un taux d'hémoglobine bas.(36)

En 2018, une étude portant sur les traitements de seconde ligne des patients inclus dans cette cohorte a été réalisée. Ses principaux résultats révèlent une prescription hétérogène des traitements en seconde ligne, avec une prédominance du lénalinomide en association avec bortézomib et/ou dexaméthasone et l'usage croissant de nouvelles thérapies au fur et à mesure de leur autorisation de mise sur le marché.(41)

D'autres publications reposant sur ce registre ont évalué des facteurs prédictifs de la mortalité précoce chez les patients NDMM ou encore l'incidence des tumeurs malignes secondaires chez les patients traités avec du lénalinomide.

- Les cohortes observationnelles nationales existantes dans le myélome multiple

EMMY : Épidémiologie de la prise en charge thérapeutique du Myélome Multiple en France

EMMY est une étude observationnelle descriptive en vie réelle, multicentrique et nationale qui a débuté en 2017. Les patients éligibles sont suivis à partir de leur inclusion et leurs données sont actualisées de manière rétrospective lors de recueils annuels.

La genèse du projet EMMY est à l'initiative de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) soutenue par des industriels tels que : Sanofi, Amgen, Celgene, GSK, Janssen, Takeda.

Son objectif principal est de décrire en condition de vie réelle en France, l'ensemble des prises en charge thérapeutiques prescrites chez des patients atteints de myélome multiple et traités à l'hôpital, du diagnostic initial jusqu'à la fin de leur dernière année de collecte.

L'étude est conçue à partir de données de vie réelle préexistantes et à partir des dossiers médicaux des patients. Lors d'une étude ancillaire, l'évaluation de la consommation de soins de santé est prévue grâce à un appariement aux données d'hospitalisation et de consommation de soins du SNDS.

L'objectif d'inclusion est de 4000 patients pendant une durée totale de 5 années à travers 70 centres Français, parmi les 110 centres IFM participants.

Lors du congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH) en 2020, une première analyse des années 1 et 2 a été présentée. Elle confirme que les patients d'EMMY sont plus âgés et plus fragiles que les populations de patients incluses dans des études cliniques. Elles sont représentatives des patients atteints de myélome en vie courante. Les principales caractéristiques des patients sont les suivantes :

- âge médian de 70 ans à l'inclusion et 35% des patients ont 75 ans et plus
- le statut ECOG est de 2 et plus pour 22% des patients
- l'analyse du risque cytogénétique des patients a été réalisée seulement pour la moitié d'entre eux, dont 20% sont à haut risque cytogénétique.

D'autre part, cette analyse confirme qu'EMMY permet d'observer les changements de la prise en charge du myélome avec des protocoles qui évoluent rapidement. Elle permet d'observer la proportion de patients ayant reçu une greffe, les protocoles les plus prescrits selon la ligne de traitement, le délai depuis le diagnostic et l'âge des patients. (42)

MYRACLE

L'étude Myracle a pour objectif la création d'une cohorte clinico-biologique à l'initiative d'Héma, pôle de recherche composé des équipes de chercheurs et de médecins Nantais et Yonnais. Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective et non interventionnelle.

Les patients inclus dans l'étude sont ceux avec un diagnostic de myélome multiple (NDMM ou MMRR), pris en charge au niveau des centres hospitaliers de Nantes et de La Roche Sur Yon, dans leur service d'hématologie. La période de suivi des patients sera d'au moins dix ans.

L'objectif de Myracle est d'intégrer des données socio-démographiques, cliniques, biologiques sur le myélome multiple ainsi que d'effectuer une bio-collection (échantillons de sang et de moelle osseuse). Elle permet un recueil sur le long terme et sur une large population de patients afin d'étudier les mécanismes de résistance et d'évolution clonale pouvant résulter des traitements du myélome multiple. Les objectifs secondaires sont la recherche de tests prédictifs de réponse au traitement, l'identification potentielle de cibles thérapeutiques et l'analyse de paramètres médico-économiques tels que la qualité de vie ou le rapport coût/bénéfice (questionnaires Euroqol 5D et score SF-36).

L'objectif d'inclusion de l'étude est estimé aux alentours de 600 patients sur la période de 10 ans, une analyse intermédiaire sera réalisée entre 3 et 5 ans.

Les visites et les collectes de données seront réalisées systématiquement 3 mois après l'initiation d'un nouveau traitement et à chaque rechute/progression, sans visites supplémentaires à celles nécessaires pour la prise en charge courante du patient. Le design de l'étude et les données collectées sont disponibles en annexe D.

Les principales nouvelles informations fournies par cette étude seront la détermination de biomarqueurs influençant la réponse au traitement et l'évaluation de l'impact de chaque thérapie sur les facteurs de résistance majeurs. La bio-

collection d'échantillons permet de développer de nouveaux axes de recherche. Des données pharmaco-économiques seront également collectées, ce qui est un enjeu important avec les thérapies actuelles du myélome car elles associent parfois jusqu'à 4 molécules, le coût pouvant être alors de plusieurs dizaines de milliers d'euros.(43)(44)

4.2. Autorisation conditionnelle d'Abecma® sur la base d'un essai simple bras

- Contexte

Abecma® (idecabtagene vicleucel, 260 - 500 x 10⁶ lymphocytes T viables CAR-positifs) appartient à la classe des CAR-T cells comme décrit dans la partie II.C sur les classes thérapeutiques dans le myélome.

Depuis avril 2017, l'EMA lui a octroyé le statut de médicament orphelin. Il est sous le régime de l'ATU de cohorte en France, accordé par l'ANSM en avril 2021. Cette autorisation temporaire repose sur l'étude de phase 2 menée par le laboratoire Celgene, dans l'indication suivante : « Abecma® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »

En parallèle, Celgene a formulé une demande d'AMM auprès de l'EMA qui lui a accordé une autorisation conditionnelle de mise sur le marché en juin 2021. La

procédure suivie par Abecma[®] est la procédure PIME (PRiority Medicines). Elle permet d'obtenir un soutien scientifique et réglementaire pour les médicaments à fort potentiel dans les maladies à besoin thérapeutique insatisfait.(45) Cette décision de l'autorité de santé européenne repose sur le besoin thérapeutique important à couvrir dans le myélome multiple et le bénéfice évalué d'une mise à disposition immédiate du produit selon l'étude de phase 2 karMMa.

Une étude de phase 3, multicentrique, randomisée en ouvert est en cours. Elle vise à comparer l'efficacité et la sécurité d'ide-cel aux traitements standards chez les sujets ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire. L'objectif d'inclusion est de 381 patients. La première analyse du critère principal (la survie sans progression) devrait avoir lieu en mai 2022.(46)

- KarMMa, étude de phase 2 simple bras en ouvert, multicentrique

L'étude de phase 2 ayant permis cette mise à disposition précoce d'Abecma[®] est l'étude mono-bras KarMMa, internationale, multicentrique, en ouvert menée chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire.(47) Ses résultats ont été publiés en février 2021. Les autorités sont cependant dans l'attente de données de suivi supplémentaires (sur 24 mois) qui seront fournies par cette étude. Elle est également dans l'attente des résultats de l'étude de phase 3 comparative d'Abecma[®] avec la chimiothérapie standard chez les personnes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire. (48)

Dans cette étude de phase 2, le critère de jugement principal défini était le taux de réponse globale au traitement (réponse partielle ou mieux). Les critères de jugement

secondaires était nombreux, parmi eux : la réponse complète au traitement, la survie globale et la survie sans progression, le temps de réponse au traitement, le taux de MRD.(49)

L'hypothèse nulle formulée est la suivante : « le pourcentage de patient traité par idelcel aurait un taux de réponse globale avec une réponse partielle ou mieux inférieur ou égal à 50%. »

Le design de l'étude est représenté dans la figure n°4 ci-dessous. Les critères d'éligibilité visent à inclure une population ayant déjà reçu de nombreuses lignes de traitement. Elle exclut cependant les patients à risque tels que les insuffisants rénaux et hépatiques, ou avec une fonction cardiaque diminuée.

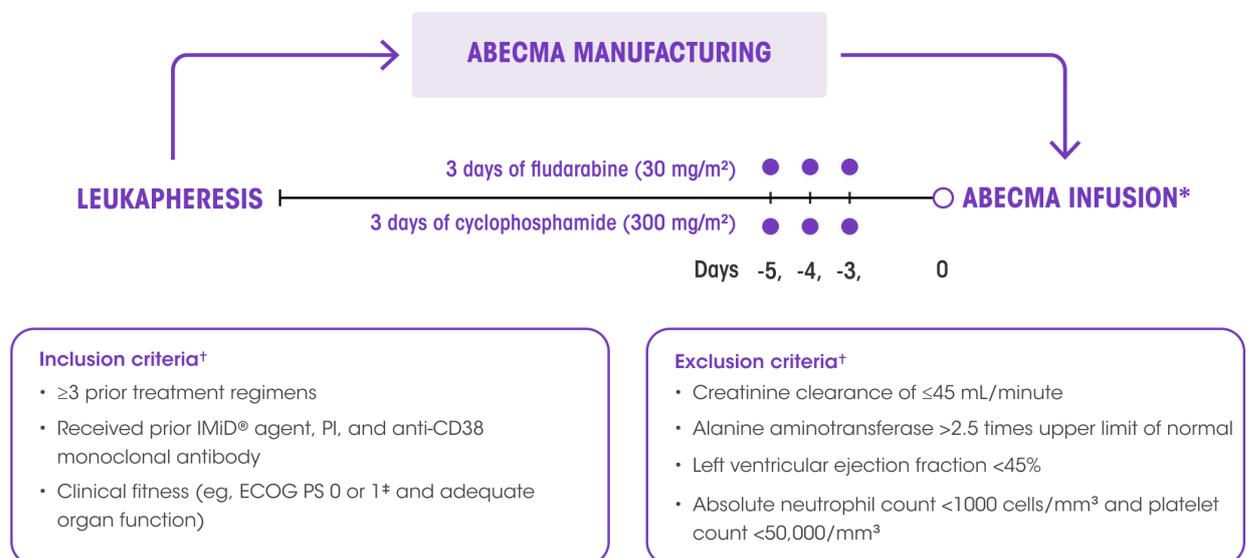


Figure IV Design de l'étude karMMa 2 (45)

Les caractéristiques principales des patients traités, importantes à prendre en compte lors de cet essai sont décrites ci-dessous :

- âge médian de 61 ans ;
- 6 lignes antérieures médiane de traitement ;
- 45% de patients à haut risque cytogénétique ;
- 89% de patients doubles réfractaires et 84% de patients triples réfractaires aux traitements antérieurs.

Le détail des caractéristiques des patients inclus dans l'étude est disponible en annexe E. Nous pouvons considérer qu'il s'agit d'une population de patients difficile à traiter, à des stades très avancés (6 lignes antérieures de traitement) et présentant de fortes résistances aux traitements.

Les résultats portant sur 128 patients traités ont montré :

- un taux de réponse globale (ORR) de 73,4% (IC 95% : 65,8-81,1) ;
- un taux de réponse complète (RC) de 32,8% (IC 95% : 24,7-40,9) ;
- la survie sans progression médiane était de 8,8 mois (IC 95% , 5,6-11,6 mois) ;
- la survie globale médiane était de 19,4 mois (IC 95% , 18,2- non estimable).

En termes de sécurité, des effets indésirables ont été reportés chez les 128 patients traités dont 127 ayant eu des grades 3 ou 4. La plupart d'entre eux était hématologiques, attribués en partie au traitement de leukaphérèse. Il s'agissait majoritairement de neutropénies, anémies et thrombocytopénies. Le syndrome de relargage cytokiniques connu dans le cadre des traitements de CAR-T cells, a été

observé chez 107 patients. Des effets neurotoxiques ont également été rapportés chez 18% des patients, et 44 (34%) sont décédés pendant l'étude :

- 27 patients des complications du myélome ;
- 4 des suites du syndrome de relargage des cytokines ;
- 5 à la suite d'événements indésirables non imputables au traitement ;
- 8 après une progression de la maladie.

L'étude permet de rejeter l'hypothèse nulle formulée puisque le taux de réponse globale et de réponse partielle sont supérieurs à 50%. En revanche, en termes de puissance statistique de l'étude, l'effectif traité (128 patients) est relativement faible et aucun groupe contrôle ne permet de mesurer l'ampleur de l'effet du traitement sur la population traitée.(50)

- KarMMa-RW : comparaison d'idecabtagene vicleucel avec les résultats de vraie vie dans le myélome multiple en rechute et réfractaire

Abecma® est pour l'instant indiqué chez les patients myélome multiple en rechute et réfractaires triplement exposés à des traitements antérieurs. Cette population est peu caractérisée, avec très peu de comparaison entre les options thérapeutiques disponibles. Ainsi, karMMa-RW a été mise en place afin de constituer un contrôle externe synthétique pour le mettre en parallèle avec les résultats de la cohorte de l'étude de phase 2 KarMMa. Son objectif est également de décrire les caractéristiques démographiques de la maladie, les traitements disponibles et l'évolution clinique d'une telle population.

L'étude est non interventionnelle, rétrospective et les données des patients sont collectées à partir de diverses sources : les sites cliniques, le registre CONNECT-MM et des bases de données de recherche externes telle que Flatiron[®], Guardian research network[®], COTA RWE[®], et M2Gen[®]. Les données ont été collectées rétrospectivement sans aucune intervention sur les modalités usuelles nécessaires à la prise en charge du patient.

Le critère de jugement principal de l'étude est le taux de réponse globale (ORR). Les critères de jugement secondaires principaux incluent le taux de réponse complète, de très bonne réponse partielle ou mieux, la survie sans progression et la survie globale.

La méthode utilisée pour appairer les deux cohortes est celle de la pondération par la probabilité inverse de traitement (IPTW). Cette méthode a permis d'appairer les données individuelles des patients des deux cohortes pour les rendre le plus semblable possible.

Résultats

Les étapes de constitution des différentes cohortes de patients sont décrites en annexe F. La première cohorte avait des critères d'éligibilité larges qui ont été affinés afin de s'approcher au mieux de la cohorte de l'étude karMMA. Un sous-groupe de la cohorte « éligible » avec des critères d'inclusion et d'exclusion semblables à ceux de l'étude karMMA a été sélectionné pour l'appariement avec la cohorte de l'étude. Des données au niveau du patient ont été collectées chez 1949 patients issues des cohortes de vraie vie. Après application des critères d'éligibilité de karMMA à la cohorte patients MMRR, la cohorte des patients éligibles était finalement composée de 190 patients.

Les principales caractéristiques des patients dans les deux cohortes sont disponibles sur le tableau n°2 ci-dessous (liste exhaustive en annexe G).

Tableau II Caractéristiques des patients de la cohorte karMMA et de la cohorte de vraie vie MMRR éligible (37)

Caractéristiques	Cohorte karMMA (N=128)	Cohorte MMRR éligible (N=190)
Âge médian, années	60,5	64,0
Stade ISS de la maladie n(%)		
I	14 (10,9)	0
II	90 (70,3)	50 (26,3)
III	21 (16,4)	7 (3,7)
Inconnu	3 (2,3)	133 (70)
Nombre de ligne de traitement médiane antérieures		
	6.0 (3.0-16.0)	5.0 (3.0-12.0)
Statut réfractaire n(%)		
Immunomodulateur	126 (98.4)	142 (74.7)
Inhibiteur du protéasome	116 (90.6)	122 (64.2)
Anticorps anti-CD38	120 (93.8)	162 (85.3)
Immunomodulateurs et inhibiteurs du protéasome (double réfractaire)	114 (89.1)	102 (53.7)
Immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anti-CD38 (triple réfractaire)	108 (84.4)	82 (43.2)

Les covariables à prendre en compte dans l'analyse du score de propension ont été sélectionnées en fonction de leur importance clinique par rapport au résultat et à la gravité de la maladie par des groupes d'experts scientifiques. Les covariables significatives utilisées pour l'analyse étaient les suivantes : l'âge, les lésions osseuses, le nombre de traitements antérieurs, le risque cytogénétique, le statut réfractaire aux immunomodulateurs (IMiDs), aux inhibiteurs du protéasome (IP) ou aux anti-CD38, les analyses biologiques à l'état de référence (créatinine, albumine et calcium).

Après l'appariement des cohortes réalisé selon la pondération par la probabilité inverse de traitement, la différence moyenne était $<0,2$ pour toutes les covariables exceptées deux (le taux de calcium corrigé et l'âge). Le détail est disponible en annexe H.

Parmi les résultats, le taux de réponse globale (ORR) au traitement a été significativement amélioré dans la cohorte karMMa par rapport à la cohorte éligible de vraie vie : 76,4% (IC95% 67,8-86,1) vs 32,2% (IC95% 24,4-42,3) $p<0,0001$. Le taux de très bonne réponse partielle ou mieux également : 57,9 (IC95% 47,8-70,1) vs 13,7% (IC95% 8,6-21,9) $p<0,0001$.

Pour les cohortes appariées, les taux de réponse globale étaient conservés avec 71,6 (IC95% 61,5-83,3) vs 29,4% (IC95% 20,2-42,8) dans les cohortes karMMa et vraie vie respectivement ($p<0,0001$).

La survie sans progression médiane était significativement prolongée chez les patients de l'étude karMMa (11,6 mois vs 3,5 mois $P=0,0004$) avec un suivi médian

de 12,9 et 11,1 mois respectivement. La survie globale était également augmentée dans la cohorte de l'étude karMMA par rapport à la cohorte de vie réelle éligible MMRR (20,2 mois vs 14,7 mois, HR=0,45, P=0,0006).(51)

L'analyse descriptive de la cohorte éligible de données de vraie vie a montré 94 traitements différents reçus en ligne suivante. Les trois combinaisons les plus fréquentes étaient :

- carfilzomib en association avec pomalidomide et dexaméthasone (8,4%) ;
- elotuzumab en association avec lenalinomide et dexaméthasone (5,3%) ;
- carfilzomib en association avec cyclophosphamide et dexaméthasone (4,7%).

En parallèle de cette étude avec un contrôle externe synthétique, un essai de comparaison indirect ajusté (MAIC) comparant Abecma[®] avec une immunothérapie ciblée anti BCMA, Belantamab Mafodotin et avec Selinexor en association avec la dexaméthasone a été réalisée en mars 2021. Les essais simples bras utilisés pour cette comparaison étaient l'essai DREAMM-2 et STORM part 2 pour Belantamab et Selinexor respectivement. Nous ne détaillerons pas les résultats de cette étude. Elle tente néanmoins de positionner Abecma[®] par rapport à des thérapies prescrites dans le myélome multiple. Les résultats de cette étude ont montré que les bénéfices apportés par Abecma[®] étaient significatifs en termes de survie globale, survie sans progression et réponse globale au traitement.

Le choix des autorités de cette mise à disposition précoce sur la base d'une étude mono-bras repose sur le besoin immédiat d'une immunothérapie innovante qui peut permettre une survie prolongée à une population de patients à des stades avancés

n'ayant aucun standard de traitement à l'heure actuelle et sous réserve de résultats de phase 3 concluant. En effet, l'analyse sur la cohorte éligible des patients MMRR triplement exposés montre que les prises en charges sont hétérogènes avec des traitements variables selon les patients. La survie sans progression médiane de 3,5 mois et un taux de réponse globale à 32% peuvent témoigner du mauvais pronostic de survie de ces patients. L'analyse descriptive des patients de la cohorte éligible doit tout de même être interprétée avec précaution puisqu'il s'agit de patients sélectionnés pour avoir des caractéristiques similaires à la cohorte de l'étude KarMMa et donc peu représentatifs de la population des patients MMRR.

4.3. Phase IV : Exemple d'une cohorte nationale observationnelle sur Isatuximab

- Contexte

Isatuximab appartient à la classe des anticorps anti-CD38 et ses indications sont pour l'instant réservées aux patients ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire. L'ANSM lui a accordé une ATU nominative en association avec pomalidomide et dexaméthasone en 2019 puis une ATU de cohorte qui s'est terminée en septembre 2020. Sarclisa® est autorisé à ce jour dans deux indications dans le myélome multiple en rechute et réfractaire.

Sa première indication a été approuvée par l'ANSM en juin 2020 avec l'intitulé suivant : « Isatuximab est indiqué 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 lénalinomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé sous traitement. »

En avril 2021, l'ANSM lui a octroyé une extension d'AMM « 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 ».

Les deux études pivots de phase 3 ayant permis l'obtention de l'AMM d'Isatuximab sont ICARIA (en association avec pomalidomide et dexaméthasone) et IKEMA (en association avec carfilzomib et dexaméthasone).

- IMAGE : Isatuximab Multiple Myeloma pAtient GENesis

IMAGE est une étude rétrospective, non interventionnelle, multicentrique et nationale qui porte sur l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) d'isatuximab. En 2019, la France était le premier pays ayant donné accès à l'isatuximab en association avec pomalidomide et dexaméthasone hors essai clinique via le dispositif d'ATU (nominative et de cohorte). De nombreux patients en ont bénéficié et l'étude IMAGE a donc été mise en place pour collecter les données des patients inclus lors du programme.

L'objectif principal d'IMAGE est d'obtenir des données descriptives sur l'utilisation de l'isatuximab pour les patients inclus dans l'ATU. Ses principaux objectifs secondaires sont la description des caractéristiques des patients, des conditions et du contexte d'usage de l'isatuximab, de son efficacité en association avec pomalidomide-dexaméthasone et enfin la description des données de tolérance.

Ainsi, les données collectées dans l'eCRF à partir des dossiers médicaux seront des données sur la socio-démographie des patients, l'histoire de la maladie (ECOG, délai depuis le diagnostic...) et les traitements antérieurs (nombre, molécule, statut réfractaire...). Les conditions d'usage d'isatuximab seront décrites pour la première fois (exemple : le taux d'hospitalisation, nombre total de cycles réalisés, dose...). Au niveau de l'efficacité, parmi les critères de jugement figurent le taux de réponse, la survie globale et la survie sans progression. L'analyse sur la sécurité sera décrite à partir des effets indésirables.

Lors de cette étude, aucune visite supplémentaire n'est nécessaire, puisque les centres ont seulement un travail de saisie des dossiers médicaux à effectuer sur le eCRF en ligne.

L'inclusion d'environ 400 patients ayant bénéficié de l'ATU, répartis dans une centaine de centres hospitaliers est prévue (Fig.5 ci-dessous).

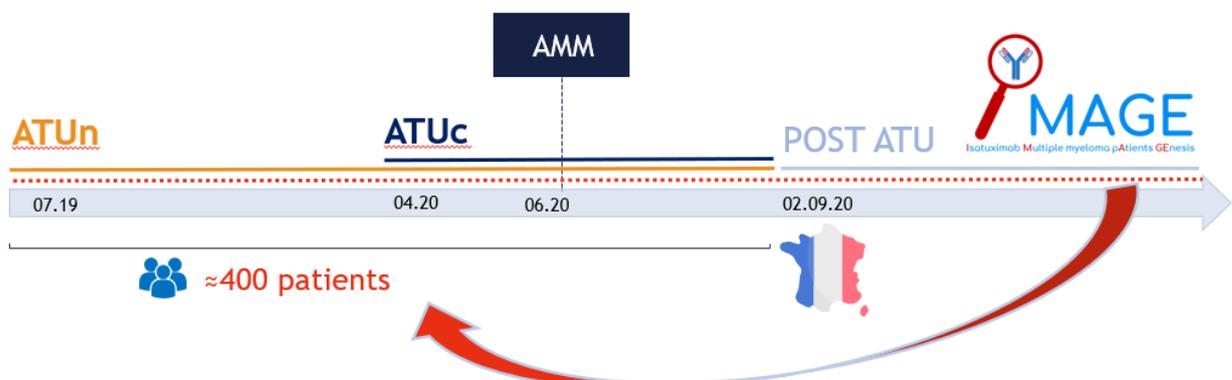


Figure V Design de l'étude IMAGE

Bien qu'un rapport d'ATU de cohorte ait été réalisé, la rigueur de saisie n'était pas uniforme au niveau des différents centres comportant de nombreuses données manquantes et des informations étaient moins précises. IMAGE permet un encadrement plus strict de la saisie afin d'obtenir des données plus fiables et rigoureuses sur la population effectivement traitée lors de l'ATU. L'étude est importante car elle va apporter de réelles informations sur la prise en charge du myélome multiple au niveau national et la prescription des anti-CD38 en général.

Une seconde étude observationnelle, cette fois internationale sur 6 années est actuellement mise en place par Sanofi. Elle a une dimension rétrospective et prospective à la fois et étendra les informations collectées sur l'usage d'isatuximab à travers le monde. Les deux études cliniques pivot ICARIA et IKEMA ayant permis l'obtention de l'AMM, restent – évidemment - la référence pour démontrer la place d'isatuximab dans la stratégie thérapeutique du myélome en rechute et réfractaire.

Les études de vie réelle dans le cadre de la commercialisation d'isatuximab viennent compléter les études pivots ICARIA et IKEMA. L'avis de la commission de transparence a d'ailleurs souligné la nécessité de fournir des informations supplémentaires dans l'avis qu'elle a formulé sur ICARIA notamment en ce qui concerne la « séquence de traitement optimale » avec un anti-CD38 et son utilisation chez des patients déjà traités par cette classe thérapeutique.

Les anti-CD38 étant des thérapies récentes, les patients traités aujourd'hui seront dans quelques années, en rechute. Ainsi, il est crucial de connaître l'efficacité et la possibilité de traiter une seconde fois avec un anti-CD38. L'estimation de la survie

sans progression et de la réponse au traitement chez les patients ayant reçu consécutivement deux anti-CD38 ou non, dès la première ligne ou lors de lignes plus tardives seront analysés dans cette étude. Pour l'instant, aucune étude clinique ne permet de répondre de manière claire à cette question et les études de vie réelle mentionnées ci-dessus devraient pouvoir éclaircir ce sujet.(52)

4.4. Extrait de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase

Le dernier exemple d'utilisation de données de vie réelle pour l'évaluation des traitements du myélome concerne cette fois leurs effets indésirables. Afin de mettre en parallèle les effets indésirables connus des traitements du myélome (décrits dans les résumés des caractéristiques du produit) et ceux rapportés par le système de pharmacovigilance.

La méthode utilisée pour la détection de signaux de pharmacovigilance est l'analyse de disproportionnalité. Elle permet de comparer le ratio de relations médicament-effet indésirable observées dans la base à celles théoriquement attendues, autrement dit d'identifier les associations entre un médicament et un effet indésirable les plus fréquemment notifiées. L'indice IC (*information component*) reflète ainsi cette disproportionnalité. On utilise fréquemment la borne inférieure de son intervalle de crédibilité à 95% (notée IC_{025}), une valeur positive de cette borne pouvant être considérée comme un possible signal.

Nous avons réalisé une extraction de VigiBase en octobre 2021 pour différents traitements du myélome (résultats en annexe I-L). Pour des traitements connus et prescrits depuis des années, le nombre de rapport de cas du médicament (N_{drug} dans

le tableau VigiBase) est largement plus élevé que pour les thérapies récentes. Par exemple, 244 902 pour le lénalinomide contre 436 pour isatuximab, 36 291 pour le bortézomib et 6 pour idécabtagène vicleucel. Les signaux et les tendances devraient être plus visibles dans le cas des traitements très largement administrés.

Dans la base, parmi les signaux fréquents, certains correspondent à des indications de traitement que nous ne détaillerons pas puisqu'il ne s'agit pas d'effets indésirables du traitement. Les effets décrits ci-dessous doivent être considérés avec précaution puisque l'imputabilité du traitement (la relation de causalité) n'est pas établie.

Parmi les immunomodulateurs, l'extrait VigiBase a été réalisé pour le lénalinomide (cf. Annexe n°1). Les principaux effets indésirables relevés sont les suivants :

- altération du bilan sanguin (diminution des éléments du myélogramme (IC₀₂₅=5,7), cytopénies (IC₀₂₅=4,2), augmentation des protéines totales (IC₀₂₅=4,2)) ;
- pneumonie grippale (IC₀₂₅=3,7) ;
- thrombose pulmonaire (IC₀₂₅=3,5) ;
- lésion osseuse (IC₀₂₅=3,5), ostéolyse (IC₀₂₅=3,4) ;
- neuropathies périphériques (IC₀₂₅=3,1).

Les effets indésirables ci-dessus correspondent bien à ceux décrits dans la littérature.

Les effets cardiovasculaires décrits dans le RCP pour le lénalinomide tels que la bradycardie et l'hypotension ont des signaux nuls ou négatifs dans la base, ce qui peut paraître surprenant.

Parmi les inhibiteurs du protéasome, l'extraction des signaux du bortézomib a été effectuée (cf. Annexe n°J). Les effets indésirables les plus relevés sont :

- la neuropathie, décrite sous plusieurs formes : autonome (IC₀₂₅=5,9), périphérique (IC₀₂₅=5,6), périphérique moteur (IC₀₂₅=5,3) ;
- syndrome de lyse tumorale (IC₀₂₅=5) ;
- chalazion (IC₀₂₅=4,9) ;
- ileus paralytique (IC₀₂₅=4,6) ;
- encéphalopathie postérieure réversible (IC₀₂₅=4,1) ;
- hypotension orthostatique (IC₀₂₅=3,6).

Le signal élevé du chalazion peut être en lien avec la réactivation du zona ophtalmique fréquente avec le bortézomib. Pour l'iléus paralytique en revanche, les obstructions intestinales sont décrites comme peu fréquentes dans les RCP.

Parmi les anticorps anti-CD38, les effets indésirables d'isatuximab (cf. Annexe n°K) signalés sur Vigibase sont les suivants :

- réactions liées à la perfusion (IC₀₂₅=5,3) ;
- neutropénies (IC₀₂₅=3,9), neutropénies fébriles (IC₀₂₅=3,4) ;
- hémoglobine anormale (IC₀₂₅=2,2) ;
- pneumonies (IC₀₂₅=2,1) ;
- fibrillation atriale (IC₀₂₅=1,5), insuffisance cardiaque (IC₀₂₅=1,5).

Globalement, les signaux sont cohérents avec les effets indésirables décrits suites aux études cliniques pivots du produit et décrits dans les RCP. Le taux d'hémoglobine anormal est un effet indésirable non décrit qui obtient un signal.

Les CAR-T cells étant une immunothérapie très récente dans le myélome multiple en particulier, les signaux reportés sur VigiBase ne concernent que 6 administrations dans un seul pays (cf. Annexe n°L). Les résultats sont donc difficilement interprétables. Toutefois, le seul effet indésirable ayant un signal positif est le syndrome de relargage des cytokines ($IC_{025}=0,8$). Cela correspond au profil connu du produit à ce jour.

Les bases de données telle que VigiBase peuvent être sujettes à des biais de déclaration, à des doublons et à l'hétérogénéité de déclaration selon les pays. Elles sont donc à interpréter avec précaution. Cette base de données de vie réelle peut présenter quelques inconvénients, notamment l'existence de faux positifs. En revanche, elle reflète tout de même une partie du profil de tolérance des traitements en pratique courante et permet d'avoir des signaux de sécurité internationaux centralisés. Cette mise en commun à travers les pays peut permettre la détection de signaux rares de manière plus précoce que lors d'une étude clinique sur des effectifs restreints et des durées plus courtes.

5. Discussion

Les études citées ci-dessus représentent des exemples d'utilisation des données de vie réelle. Avant l'AMM tout d'abord, dans le cas de l'essai monobras ayant permis l'autorisation conditionnelle d'Abecma[®], le recours aux études de vie réelle permet de constituer un contrôle externe. Pour l'isatuximab les études observationnelles sur son ATU ou sur son suivi post commercialisation permettent l'analyse de ses conditions d'usage et de caractériser les populations traitées, la chronologie des traitements et leur prise en charge. Enfin, VigiBase illustre le regroupement de données du monde entier afin de renforcer le suivi de la sécurité d'emploi des traitements mis sur le marché.

Dans le cadre des essais à contrôle externe, lorsqu'un essai mono-bras uniquement est disponible, ils ont l'avantage de mimer au mieux un contrôle représentatif. Cela peut être intéressant lorsqu'il s'agit de maladies rares ou incurables, afin de mettre le traitement précocement à disposition des patients, en parallèle des études cliniques randomisées menées et lorsqu'aucun contrôle n'est disponible. Lors de l'étude karMMa RW, il s'agit de population lourdement traitées, réfractaires à de nombreuses thérapies pour lesquelles la balance bénéfice risque d'une mise à disposition précoce peut être potentiellement favorable. L'utilisation des données de vie réelle, pour rendre ces études mono-bras comparatives donnent de nouveaux éléments à la communauté scientifique et aux autorités de santé pour pouvoir mettre le traitement en parallèle avec les options actuellement sur le marché pour cette population. Toutefois, comme nous l'avons déjà évoqué, ces méthodes ne doivent pas se substituer aux essais contrôlés randomisés, qui demeurent le gold standard

dans la démonstration de la preuve d'efficacité. Les résultats de la phase 3 en cours doivent tout de même permettre d'évaluer l'efficacité du traitement dans un essai comparatif, randomisé encadré et sur une plus large population de patients. D'un point de vue éthique cependant, réaliser un essai comparatif lorsque le traitement est déjà en autorisation conditionnelle dans une population de patients avec peu de solutions thérapeutiques peut faire émerger des questionnements.

La généralisation à l'ensemble de la population en soins courant peut être très intéressante afin de mieux représenter les patients rencontrés en pratique. Lors des études observationnelles telles qu'EMMY et MYRACLE, le myélome multiple est exploré à différents niveaux : les méthodes diagnostiques, la prise en charge de référence, les traitements et leurs résistances, les populations à risques... Ce qui n'est pas permis lors des études cliniques qui définissent chacun de ces paramètres.

Un biais qu'il ne faut pas perdre de vue lors de la lecture des résultats des études à contrôle externe, reste la possibilité de ne pas avoir identifié tous les facteurs de confusion potentiels. Ne pas les prendre en compte lors de l'ajustement et lors de la pondération des deux cohortes peut entraîner une comparaison peu fiable. De plus, ces études sont de faible effectif ce qui peut impacter la robustesse de leurs résultats. Ces risques ne sont pas négligeables et requièrent beaucoup de précautions, surtout lorsque l'essai permet une mise à disposition précoce du traitement. Lors de l'absence totale de contrôle comme lors des études observationnelles de vie réelle, l'analyse d'efficacité doit donc être considérée avec énormément de précautions.

Lors de l'analyse de données massives un phénomène nommé HARKing (*Hypothesizing After the Results are Known* en anglais) appelle à la vigilance. Lors de l'analyse d'une multitude de variables, il est possible de trouver une corrélation entre elles par le simple fait du hasard. Le harking est le fait de prétendre qu'il s'agissait de l'effet attendu dès le départ. Pour lutter contre cela, les hypothèses doivent être définies avant l'analyse.

La collection rétrospective des données peut amener un biais d'information. Cela est difficilement évitable bien que la saisie soit effectuée à partir des dossiers médicaux des patients déjà constitués. Il est nécessaire de s'assurer au mieux de l'intégrité des données avec le moins de données manquantes possibles.

L'absence de randomisation lors de tels essais (contrôle externes, études observationnelles) entraîne un biais de sélection conséquent qu'il ne faut également pas négliger lors de l'interprétation des résultats. Par exemple, pour EMMY et MYRACLE, les deux études étant réalisées dans des centres IFM et Nantais respectivement, les pratiques mises en avant seront propres aux centres concernés et à la pratique des experts. Pour IMAGE, nous pouvons également considérer que les centres ayant utilisé le produit en ATU ne sont pas forcément représentatifs de tous les centres français traitant le myélome multiple. Un autre biais de sélection est par exemple la proportion de patients décédés. D'un point de vue pratique, lors des études observationnelles n'impliquant pas la personne humaine comme c'est le cas d'IMAGE, l'information individuelle doit être réalisée pour les patients vivants, et non pour les patients décédés. Dans ce dernier cas, il suffit qu'ils ne se soient pas opposés à la collecte de leurs données au préalable. En termes de démarche, cela peut

faciliter le recrutement de patients décédés par rapport aux patients en vie et ainsi biaiser les résultats et la représentativité de la population.

Au regard de tous ces biais, la méthodologie employée pour de telles études doit garantir leur minimisation et être irréprochable pour prétendre à une autorisation plus précoce de mise sur le marché ou une analyse d'efficacité robuste.

En termes de veille sanitaire, le recueil et le traitement des effets indésirables à travers le monde telle que VigiBase est un réel complément aux dispositifs mis en place. En effet, bien que soumise à des biais, elle permet tout de même via cette mise en commun d'optimiser les chances de détecter les signaux plus rares de pharmacovigilance.

En France, entre janvier 2017 et juin 2019 la commission de la transparence a rendu 75 avis en oncologie et hémato-oncologie. Parmi ces avis, 21% seraient basés sur des études non comparatives ou sur des études simples bras. Dans le cas des maladies rares, cette proportion représente 1/3 des avis rendus, ce qui n'est pas négligeable.(6)

Dans sa lettre de saisine du 04 octobre 2021, Olivier Véran répond au conseil stratégique des industries de santé (CSIS) de 2021 en soulignant la nécessité de « faire de la France le pays leader en Europe sur les essais cliniques ». Il s'adresse à la présidente de la HAS. Le courrier souligne la nécessité d'adapter « l'expertise méthodologique et opérationnelle aux nouveaux essais cliniques ». La mise à disposition à des stades de plus en plus précoces des traitements reposant sur des méthodologies non conventionnelles via les études non comparatives sur de petits effectifs y est citée. (53)

De nouvelles approches méthodologiques doivent être proposées afin de mettre à disposition les traitements révolutionnaires de manière plus précoces sur le marché sans jamais affecter la « qualité et la validité des résultats obtenus ».(54)

En effet, les nouvelles technologies permettent des innovations médicamenteuses considérables mais le souhait de les mettre rapidement à disposition des patients ne doit en aucun cas compromettre ou diminuer l'évaluation de ces derniers.

Éthiquement, l'utilisation et le traitement des données des patients peuvent faire émerger des questions. D'une part, la confidentialité de ces bases préoccupe, puisque nul ne peut garantir une protection des bases de données suffisante qui rendrait le piratage ou la fuite d'informations impossible. D'autre part, l'accès à ces bases de données, dont la source initiale est le patient a un prix qui peut s'avérer élevé. Dans les recommandations établies par le Lab M&S en 2020, la nécessité de prendre en compte les enjeux de propriété intellectuelle a également été soulignée. Parmi les actions à effectuer, on retrouve la définition du propriétaire des données et du cadre de la propriété intellectuelle afin de garantir une protection du travail effectué par les utilisateurs (entreprises du médicament, professionnels de santé...). (8)

L'intelligence artificielle et la compilation des données de santé permet de faire évoluer l'expertise et la précision des soins prodigués aux patients en allant vers une médecine de plus en plus personnalisée et basée sur les données des patients. Certaines sociétés de santé, telle que SOPHiA GENETICS® développent des plateformes qui collectent différentes données d'entrées telles que le séquençage génétique, les valeurs biologiques, la clinique et les données d'imagerie. Le

traitement de ces données par les algorithmes de la plateforme permet de fournir au médecin un diagnostic précis avec la molécule la plus adaptée pour le patient en question et ainsi optimiser sa prise en charge. (55)

6. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Barbara CHAZOT

TITRE : UTILISATION DES DONNÉES DE VIE RÉELLE DANS L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT : EXEMPLE DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

CONCLUSION :

Les évolutions actuelles des technologies et l'accès aux données de santé des patients offrent une place grandissante à l'utilisation des « données de vie réelle », notamment dans l'évaluation du médicament.

Bien que les études cliniques contrôlées et randomisées restent la méthodologie de référence pour l'évaluation des produits de santé, elles sont parfois difficiles à mettre en place, en particulier dans le contexte des maladies rares. Par ailleurs, la validité externe des essais cliniques est parfois critiquée, du fait de leur manque de représentativité de l'ensemble des patients. Ainsi le recours aux données de vraie peut s'avérer intéressant pour pallier aux insuffisances des études traditionnelles.

En se basant sur l'exemple du myélome multiple, nous avons illustré différentes utilisations des données de vie réelle. Avant l'autorisation de mise sur le marché, elles peuvent être utilisées pour servir de contrôle externe à des essais monobras, comme ce fut le cas pour l'idécabtagene vicleucel. En post-AMM, l'utilisation de cohortes prospectives a pour objectif de mieux définir certaines modalités de traitement, ou la place de thérapeutiques dans les différentes lignes, comme illustré par l'exemple de l'isatuximab. Enfin, d'un point de vue de la sécurité, la mise en commun des signaux de sécurité des produits au niveau national et mondial permet de détecter des signaux de pharmacovigilance trop rares pour être détectés dans les essais conventionnels.

Les études de vie réelle peuvent ainsi être intéressantes pour les professionnels de santé, les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques. Et surtout, elles contribuent à l'amélioration de la prise en charge des patients et de leur sécurité. Toutefois, le recours à

ces études expose également à de nombreux biais méthodologiques, ce qui explique qu'elles ne peuvent pas remplacer le gold standard que sont les essais cliniques contrôlés randomisés.

Enfin, le recueil systématique, l'utilisation et le traitement des données de santé, qui sont des données sensibles, posent des questions d'ordre éthique. En effet, la propriété de ces données et leur marchandisation sont des enjeux importants, tout comme la question de la confidentialité de ces données, qui est essentielle et qui nécessite donc de garantir un niveau de protection des bases aussi élevé que possible.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN



Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Pr Matthieu Rousfit



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

7. Bibliographie

1. Bégau B, Polton D, Von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 6]. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017_vf.pdf
2. Framework-FDAs-real-world-evidence-program_0.pdf. FDA (Food and Drug Administration); 2018.
3. Maissenhaelter BE, Woolmore AL, Schlag PM. Real-world evidence research based on big data: Motivation—challenges—success factors. *Onkol.* 2018 Nov;24(S2):91–8.
4. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016 Dec 8;375(23):2293–7.
5. Cucherat M, Lièvre M, Leizorovicz A, Boissel J-P. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. Lavoisier Médecine Sciences Publications. 2004. 376 p.
6. Cucherat M, Laporte S, Delaitre O, Behier J-M, d’Andon A, Binlich F, et al. From single-arm studies to externally controlled studies. Methodological considerations and guidelines. *Therapies.* 2020 Jan;75(1):21–7.
7. Sutter S. External Control Arms: Better Than Single-Arm Studies But No Replacement For Randomization [Internet]. Friends of Cancer Research. 2019 [cited 2021 Nov 6]. Available from: <https://friendsofcancerresearch.org/news/pink-sheet-external-control-arms-better-single-arm-studies-no-replacement-randomization>
8. Recommandations du Lab M&S : "Améliorer l’information des professionnels de santé et des patients par l’utilisation des données en “vie réelle” [Internet]. LEEM. [cited 2021 Nov 6]. Available from: <https://www.leem.org/les-recommandations-du-lab-ms>
9. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;29.
10. guideline-registry-based-studies_en EMA.pdf.
11. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: “To whom do the results of this trial apply?” *The Lancet.* 2005 Jan 1;365(9453):82–93.
12. FERNANDEZ J. Études en vie réelle pour l’évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. Haute Autorité de Santé; 2021 p. 51.

13. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, LeBlanc M, Etzioni R, et al. Comparison of Survival Outcomes Among Cancer Patients Treated In and Out of Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014 Mar 13;106(3):dju002.
14. Les bases du SNDS, de l'alimentation à la restitution des données | Documentation du SNDS [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://documentation-snds.health-data-hub.fr/introduction/02-bases-snds.html#le-circuit-d-alimentation>
15. Roche - Roche completes acquisition of Flatiron Health [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-04-06.htm><https://flatiron.com/oncology.htm>
16. UMC | VigiBase: signalling harm and pointing to safer use [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/vigibase-signalling-harm-and-pointing-to-safer-use/>
17. Pollet M. Le choix de Microsoft pour le Health Data Hub français continue d'alimenter les critiques [Internet]. *www.euractiv.fr.* 2021 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.euractiv.fr/section/economie/news/le-choix-de-microsoft-pour-le-health-data-hub-francais-continue-dalimenter-les-critiques/>
18. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309–22.
19. Une maladie de la moelle osseuse [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/une-maladie-de-la-moelle-osseuse.html>
20. Causes du myélome multiple -AF3M [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.af3m.org/connaitre-et-combattre-le-myelome/questions-sur-la-maladie/causes-du-myelome-multiple.html>
21. Do You Have Myeloma? [Internet]. International Myeloma Foundation. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.myeloma.org/newly-diagnosed/do-you-have-myeloma>
22. Les examens diagnostiques [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.myelome.fr/le-myelome/connaitre-le-myelome/les-examens-diagnostiques.html>
23. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538–48.
24. Richez-Olivier V, Legros L. Perspectives dans le myélome multiple. :6.

25. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105–18.
26. Médicaments immunomodulateurs (IMiD): Thalidomide, Lénalidomide, Pomalidomide - Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables [Internet]. INCa; 2015 Jul. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicaments-immunomodulateurs-IMiD-Thalidomide-Lenalidomide-Pomalidomide-Anticancereux-par-voie-orale-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
27. Résumé des Caractéristiques du Produit - REVLIMID [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152740/anx_152740_fr.pdf
28. Résumé des caractéristiques du produit - BORTEZOMIB OHRE PHARMA 1 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69794641&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
29. KYPROLIS 10 mg pdre p sol p perf [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/kyprolis-10-mg-pdre-p-sol-p-perf-177019.html>
30. NINLARO 2,3 mg gél [Internet]. VIDAL. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/ninlaro-2-3-mg-gel-176437.html>
31. Résumé des Caractéristiques du Produit - DARZALEX [Internet]. [cited 2021 Oct 23]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210621152068/anx_152068_fr.pdf
32. Résumé des Caractéristiques du Produit - SARCLISA [Internet]. [cited 2021 Oct 23]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151900/anx_151900_fr.pdf
33. Atuc- PUT - ABECMA.pdf.
34. Richardson PG, San Miguel JF, Moreau P, Hajek R, Dimopoulos MA, Laubach JP, et al. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J.* 2018 Nov;8(11):109.
35. Untapped Potential of Observational Research to Inform Clinical Decision Making: American Society of Clinical Oncology Research Statement - PubMed

- [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358653/>
36. Shah JJ, Abonour R, Gasparetto C, Hardin JW, Toomey K, Narang M, et al. Analysis of Common Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients and Extrapolating Outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Sep;17(9):575-583.e2.
 37. Zhang J, Pilar MR, Wang X, Liu J, Pang H, Brownson RC, et al. Endpoint surrogacy in oncology Phase 3 randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2020 Aug 4;123(3):333–4.
 38. Mercier G, Costa N, Dutot C, Riche V-P. Sources de données, données utilisées et modalité de recueil. *Epidemiol Public Health Rev Epidémiologie Santé Publique*. 2018 Mar;66:S73.
 39. Celgene. Connect® MM- The Multiple Myeloma Disease Registry [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 Jan [cited 2021 Nov 4]. Report No.: NCT01081028. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01081028>
 40. Rifkin RM, Abonour R, Terebelo H, Shah JJ, Gasparetto C, Hardin J, et al. Connect MM Registry: The Importance of Establishing Baseline Disease Characteristics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 Jun 1;15(6):368–76.
 41. Jagannath S, Abonour R, Durie BGM, Gasparetto C, Hardin JW, Narang M, et al. Heterogeneity of Second-Line Treatment for Patients With Multiple Myeloma in the Connect MM Registry (2010-2016). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Jul 1;18(7):480-485.e3.
 42. Decaux O, Frenzel L, Garlantezec R, Macro M, Belhadj K, Perrot A, et al. Caractéristiques des patients atteints de myélome multiple et prise en charge thérapeutique en première ligne en vie réelle en France. :17.
 43. Benaniba L, Tessoulin B, Trudel S, Pellat-Deceunynck C, Amiot M, Minvielle S, et al. The MYRACLE protocol study: a multicentric observational prospective cohort study of patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2019 Aug 29;19(1):855.
 44. Cohortes, biocollections et bases de données [Internet]. SIRIC ILIAD Nantes Angers - Site de Recherche Intégrée sur le Cancer. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.siric-iliad.com/programmes-de-recherche/cohortes-et-biocollections/>
 45. FRANCISCO EM. First cell-based gene therapy to treat adult patients with multiple myeloma [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-patients-multiple-myeloma>

46. Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03651128>
47. Résumé des Caractéristiques du Produit - Abecma 260 - 500 x 106 cellules dispersion pour perfusion. 2021.
48. FRANCISCO EM. Abecma [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
49. Efficacy and Safety Study of bb2121 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748>
50. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma | NEJM [Internet]. [cited 2021 Oct 24]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024850?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
51. Jagannath S, Lin Y, Goldschmidt H, Reece D, Nooka A, Senin A, et al. KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2021 Jun;11(6):116.
52. OBS16861: IMAGE: Etude rétrospective des données issues des ATUs isatuximab, en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, chez des patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire | Health Data Hub [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.health-data-hub.fr/projets/obs16861-image-etude-retrospective-des-donnees-issues-des-atus-isatuximab-en-association>
53. Faire de la France la 1ère nation européenne innovante et souveraine en santé. [Internet]. elysee.fr. 2021 [cited 2021 Nov 6]. Available from: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/06/29/faire-de-la-france-la-1ere-nation-europeenne-innovante-et-souveraine-en-sante>
54. 21104-Lettre_de_saisine_OV-HAS.pdf [Internet]. [cited 2021 Nov 6]. Available from: http://www.nile-consulting.eu/drop/21104-Lettre_de_saisine_OV-HAS.pdf
55. SOPHiA GENETICS - Where others see data we see answers - Where others see data we see answers [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://www.sophiagenetics.com/>

8. Annexes

Annexe A Critères de réponse harmonisés pour le myélome multiple de l'International Myeloma Working Group (IMWG)

<i>Response</i>	<i>IMWG criteria</i>
sCR	CR as defined below plus normal FLC ratio and absence of clonal cells in bone marrow by immunohistochemistry or immunofluorescence
CR	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and < 5% plasma cells in bone marrow ³
VGPR	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or > 90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg/24 h
PR	<p>> 50% reduction of serum M-protein and reduction in 24 hours urinary M-protein by >90% or to < 200 mg/24 h</p> <p>If the serum and urine M-protein are unmeasurable,⁵ a > 50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria</p> <p>If serum and urine M-protein are not measurable, and serum free light assay is also not measurable, > 50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was > 30%</p> <p>In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a > 50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required</p>
No change/Stable disease	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, or progressive disease
Progressive disease ²	<p>Increase of > 25% from lowest response value in any one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-component and/or (the absolute increase must be > 0.5 g/dL)⁶ • Urine M-component and/or (the absolute increase must be > 200 mg/24 h) • Only in patients without measurable serum and urine M-protein levels; the difference between involved and uninvolved FLC levels. The absolute increase must be > 10 mg/dL • Bone marrow plasma cell percentage; the absolute percentage must be > 10%

	<ul style="list-style-type: none"> • Definite development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas • Development of hypercalcaemia (corrected serum calcium > 11.5 mg/dL or 2.65 mmol/L) that can be attributed solely to the plasma cell proliferative disorder
Relapse	<p>Clinical relapse requires one or more of: Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features). It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed here as something that can be reported optionally or for use in clinical practice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions • Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and at least 1 cm) increase as measured serially by the sum of the products of the cross-diameters of the measurable lesion • Hypercalcemia (> 11.5 mg/dL) [2.65 mmol/L] • Decrease in haemoglobin of > 2 g/dL [1.25 mmol/L] • Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more [177 mmol/L or more]
Relapse from CR ² (To be used only if the end point studied is DFS) ⁸	<p>Any one or more of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis • Development of > 5% plasma cells in the bone marrow⁷ • Appearance of any other sign of progression (i.e., new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)

¹ BGM Durie *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* (2006) 1-7. Adapted from Durie BGM, *et al.* *Leukemia* 2006; 20: 1467-1473; and Kyle RA, Rajkumar SV. *Leukemia* 2008;23:3-9.

Note: A clarification to IMWG criteria for coding CR and VGPR in patients in whom the only measurable disease is by serum FLC levels: CR in such patients is defined as a normal FLC ratio of 0.26?1.65 in addition to CR criteria listed above. VGPR in such patients is defined as a >90% decrease in the difference between involved and uninvolved free light chain (FLC) levels.

³ Confirmation with repeat bone marrow biopsy not needed.

⁴ Presence/absence of clonal cells is based upon the kappa/lambda ratio. An abnormal kappa/lambda ratio by immunohistochemistry and/or immunofluorescence requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is kappa/lambda of > 4:1 or < 1:2.

⁵ All relapse categories require two consecutive assessments made at anytime before classification as relapse or disease progression and/or the institution of any new therapy. In the IMWG criteria, CR patients must also meet the criteria for progressive disease shown here to be classified as progressive disease for the purposes of calculating time to progression and progression-free survival. The definitions of relapse, clinical relapse and relapse from CR are not to be used in calculation of time to progression or progression-free survival.

⁶ For progressive disease, serum M-component increases of >1 gm/dL are sufficient to define relapse if starting M-component is >5 g/dL.

⁷ Relapse from CR has the 5% cut-off versus 10% for other categories of relapse.

⁸ For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, CR patients should also be evaluated using criteria listed above for progressive disease.

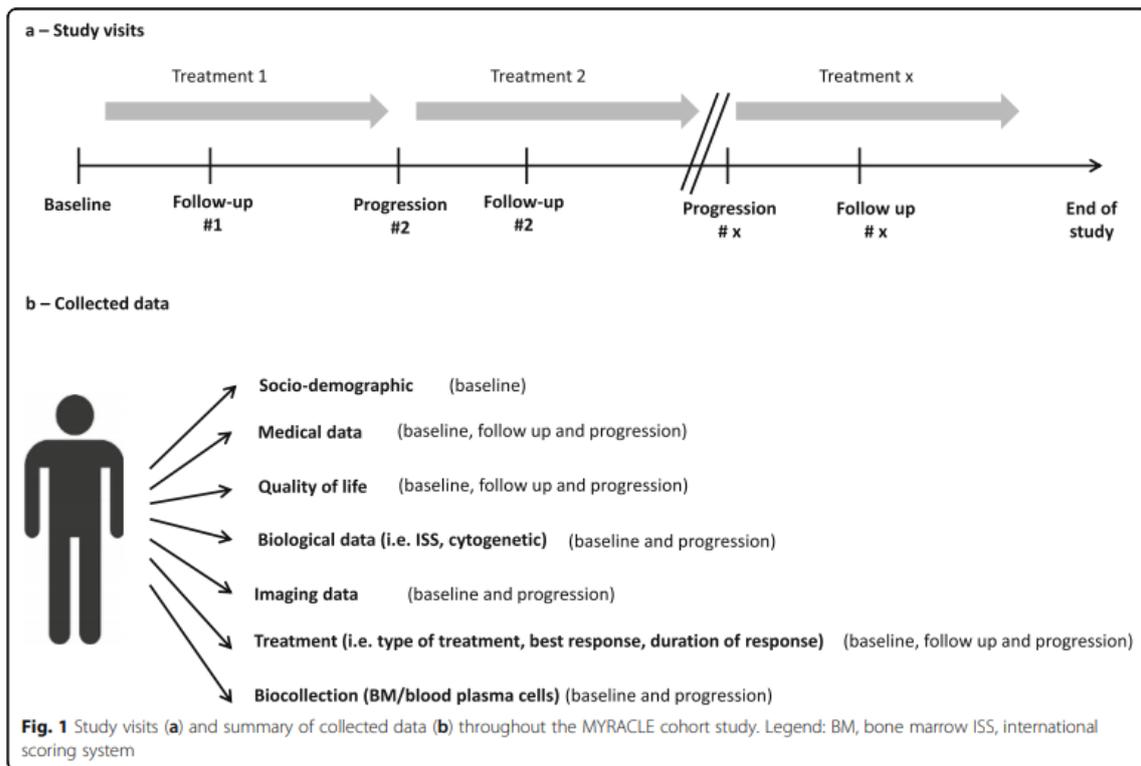
Annexe B Tableau présentant les AMM autorisées ou à l'étude dans le traitement du myélome multiple (NDMM ou MMRR)

Laboratoire	Produit/Combo	Pts	Nb tt antérieurs	Traitement antérieur	Transplantation	AMM Eu	Remboursement	Source/etud	Recos ESMO	Date de MAJ
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara	MMRR	2	Len + IP	-	OUI	JO Coll : mais pas en liste en sus (06/2019)	SIBIUS Avis CT Avril 2020	Autre option : 2ème rechute et + (IA)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara 5C	MMRR	2	Len + IP	-	OUI	JO Coll : Liste en sus (03/2021)	COLUMBA Avis CT Juillet 2020	Autre option : 2ème rechute et + (IA)	31.03.21
KYPROLIS®(carfilzomib) AMGEN SAS	K-Dd / Dara-Kd	MMRR	1	-	-	OUI	En cours	CANDOR	2L après VRd / 2è rechute et + (IA)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-Pd	MMRR	2 (étude)	Len + IP	-	-	NA	APOLLO https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180736	2ème rechute et + (IB)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-Rd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Liste en sus (06/2019)	POLLUX Avis CT Avril 2020	2L après VRd	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-Rd	NDMM	-	-	NTE	OUI	JO Coll : Liste en sus (03/2021)	MAIA Avis CT Avril 2020	1ère option (IA) NDMM NTE	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-Vd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Liste en sus (06/2019)	CASTOR Avis CT Avril 2020	2L après VRd / 2ème rechute et + (IA)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-VMP	NDMM	-	-	NTE	OUI	JO Coll : Liste en sus (03/2021)	ALCYONE Avis CT Avril 2020	1ère option (IA) NDMM NTE	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-VRd	NDMM	Induction (étude)	-	TE	-	NA	PERSEUS https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03710663	Etude de Phase III en cours en induction chez les patients éligible à l'autogreffe (PERSEUS)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-VRd	NDMM	(étude)	-	NTE	-	NA	CEPHEUS https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03652064?term=NCT03652064&rank=1	Etude de Phase III en cours en première ligne chez les patients chez qui l'autogreffe n'est pas envisagée en première intention (CEPHEUS)	31.03.21
DARZALEX® (daratumumab) JANSEN-CLAG	Dara-VTd	NDMM	-	-	TE	OUI	JO Coll : Liste en sus (03/2021)	CASSIOPEIA Avis CT Avril 2020	1ère option (IA) NDMM TE	31.03.21
SARCLISA®(isatuximab) SAF	Isa-Kd	MMRR	1 à 3 (étude)	-	-	-	NA	IKEMA https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275285?term=ikema&draw=2&rank=1	Etude de Phase III en cours chez les patients MMRR ayant reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures (IKEMA)	31.03.21
SARCLISA®(isatuximab) SAF	Isa-Pd	MMRR	2	Len + IP	-	OUI	En cours	ICARIA Avis CT Novembre 2020	2ème rechute et + (IA)	31.03.21
SARCLISA®(isatuximab) SAF	Isa-VRd	NDMM	Induction (étude)	-	TE	-	NA	GMMG HD7 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617731?term=NCT03617731&draw=2&rank=1	Etude de Phase III en cours chez les patients NDMM ET (GMMG HD7)	31.03.21
SARCLISA®(isatuximab) SAF	Isa-VRd	NDMM	(étude)	-	NTE	-	NA	IMROZ https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03319667?term=NCT03319667&draw=2&rank=1	Etude de Phase III en cours chez les patients NDMM NET (IMROZ)	31.03.21
NINLARO®(ixazomib) TAKEDA	Ixazomib-Rd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll + SS (31/10/2018)	TOURMALINE MM1 Avis CT Sept 2020	2L après VRd / après DaraRd / après DaraVMP ou DaraVTD	31.03.21
KYPROLIS®(carfilzomib) AMGEN SAS	Kd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Liste en sus (07/2018)	ENDEAVOR Avis CT Février 2018	2L après Dara Rd / Après DaraVMP ou DaraVTD	31.03.21
KYPROLIS®(carfilzomib) AMGEN SAS	KRd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Liste en sus (07/2018)	ASPIRE Avis CT Février 2018	2L après VRd (IA) / après DaraRd / après DaraVMP ou DaraVTD	31.03.21
IMNODI® (pomalidomide) CELGENE	Pd	MMRR	2	Len + Bort	-	OUI	JO Coll : Rétro (07/2014)	MM003 Avis CT 2020	-	31.03.21
IMNODI® (pomalidomide) CELGENE	PVd	MMRR	1	Len	-	OUI	JO Coll : Rétro (05/2020)	OPTIMISMM Avis CT 2020	2L après VRd / après DaraRd	31.03.21
REVUMID® (lenalidomide) CELGENE	R	NDMM	Entretien	-	TE	OUI	JO Coll : Rétro (05/2020)	Avis CT 2020	Option IA	31.03.21
REVUMID® (lenalidomide) CELGENE	Rd	NDMM	-	-	NTE	OUI	JO Coll : Rétro (10/2017)	Avis CT 2020	Si autre options non dispo (IA) NDMM NTE	31.03.21
REVUMID® (lenalidomide) CELGENE	Rd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Rétro (04/2007)	Avis CT 2020	-	31.03.21
VELCADE®(bortézomib) JANSEN-CLAG	Vd	MMRR	1	-	-	OUI	JO Coll : Rétro ET Liste en sus	Avis CT Mars 2016	-	31.03.21
VELCADE®(bortézomib) JANSEN-CLAG	VMPr	NDMM	-	-	NTE	OUI	JO Coll : Rétro ET Liste en sus (2009)	VISTA Avis CT Mars 2016	Si autre options non dispo (IA) NDMM NTE	31.03.21
VELCADE®(bortézomib) JANSEN-CLAG	VRd	MMRR	-	-	-	NON	-	-	2L Après DaraVMP ou DaraVTD	31.03.21
REVUMID® (lenalidomide) CELGENE	VRd	NDMM	-	-	NTE	OUI	Non remboursé (2020)	SWOG 0777 Avis CT 2020	1ère option (IA) NDMM NTE	31.03.21
VELCADE®(bortézomib) JANSEN-CLAG	VRd	NDMM	-	-	-	NON	-	étudié dans IFM 2009 en induction/consolidation	1ère option (IB) En induction chez les patients NDMM TE	31.03.21
VELCADE®(bortézomib) JANSEN-CLAG	VTd	NDMM	-	-	TE	OUI	JO Coll : Rétro ET Liste en sus (2014)	Avis CT Mars 2016	Si 1ère option non dispo (IA) NDMM TE	31.03.21

Annexe C Classes thérapeutiques dans le myélome multiple

CHIMIOThERAPIE	GLUCOCORTICOÏDES	IMMUNOTHERAPIE NON-SPECIFIQUE	THERAPIE CIBLEE
Agents alkylants	Glucocorticoïdes synthétiques	Immunomodulateurs (IMiDs)	Inhibiteurs du protéasome
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide • Melphalan (Alkeran[®], Evomela[®]) • Bendamustine 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone • Prednisone 	<ul style="list-style-type: none"> • Thalomid[®] (thalidomide) • Revlimid[®] (lénalidomide) • Pomalyst[®] (pomalidomide) 	<ul style="list-style-type: none"> • Velcade[®] (bortézomib) • Kyprolis[®] (carfilzomib) • Ninlaro[®] (ixazomib)
Anthracyclines			Inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC)
<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine • Doxil[®] (doxorubicine liposomale) 			<ul style="list-style-type: none"> • Farydak[®] (panobinostat)
			Anticorps monoclonaux anti-CD38
			<ul style="list-style-type: none"> • Darzalex[®] (daratumumab) • Sarclisa[®] (isatuximab)
			Inhibiteurs de BCL-2
			<ul style="list-style-type: none"> • Venclaxta[®] (venetoclax)
<p>→ Autres traitements (TAK079, anticorps conjugué et bi-spécifique, CAR-T cell anti-BCMA ...)</p>			

Annexe D Design de l'étude MYRACLE et données collectées



Annexe E Caractéristiques des patients dans l'essai de phase 2 karMMa

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients Who Received Idecabtagene Vicleucel (Ide-cel).^{*,†}

Characteristic	Ide-cel Target Dose of CAR+ T Cells			Total (N=128)
	150×10 ⁶ (N=4)	300×10 ⁶ (N=70)	450×10 ⁶ (N=54)	
Median age (range) — yr	54 (49–69)	61 (33–76)	62 (43–78)	61 (33–78)
Male sex — no. (%)	4 (100)	38 (54)	34 (63)	76 (59)
Median time from initial diagnosis to screening (range) — yr	10 (6–12)	7 (2–18)	6 (1–17)	6 (1–18)
Extramedullary disease — no. (%) [†]	0	34 (49)	16 (30)	50 (39)
High tumor burden — no. (%) [‡]	3 (75)	34 (49)	28 (52)	65 (51)
Tumor BCMA expression ≥50% at screening — no. (%)	4 (100)	60 (86)	45 (83)	109 (85)
ECOG performance-status score — no. (%) [§]				
0	3 (75)	31 (44)	23 (43)	57 (45)
1	1 (25)	38 (54)	29 (54)	68 (53)
2	0	1 (1)	2 (4)	3 (2)
R-ISS disease stage — no. (%) [¶]				
I	0	12 (17)	2 (4)	14 (11)
II	3 (75)	43 (61)	44 (81)	90 (70)
III	1 (25)	12 (17)	8 (15)	21 (16)
Unknown	0	3 (4)	0	3 (2)
Cytogenetic abnormality — no. (%)				
High-risk	1 (25)	20 (29)	24 (44)	45 (35)
del(17p)	1 (25)	10 (14)	12 (22)	23 (18)
t(4;14)	0	12 (17)	11 (20)	23 (18)
t(14;16)	0	2 (3)	4 (7)	6 (5)
Other				
1q amp	2 (50)	17 (24)	26 (48)	45 (35)
13q34 monosomy	2 (50)	16 (23)	16 (30)	34 (27)
13q14 del	2 (50)	6 (9)	10 (19)	18 (14)
1p del	0	4 (6)	4 (7)	8 (6)
Bridging therapy — no. (%) ^{**}	4 (100)	61 (87)	47 (87)	112 (88)
Median no. of previous antimyeloma regimens (range) — no. (%)	9 (4–12)	6 (3–16)	5 (3–13)	6 (3–16)
>1 Previous antimyeloma regimen per year — no. (%)	2 (50)	36 (51)	22 (41)	60 (47)
Previous autologous HSCT — no. (%)	4 (100)	67 (96)	49 (91)	120 (94)
>1 transplantation	3 (75)	23 (33)	18 (33)	44 (34)
Refractory status — no. (%) ^{††}				
Immunomodulatory agent	4 (100)	70 (100)	52 (96)	126 (98)
Proteasome inhibitor	4 (100)	63 (90)	49 (91)	116 (91)
Anti-CD38 monoclonal antibody	4 (100)	66 (94)	50 (93)	120 (94)
Daratumumab	3 (75)	61 (87)	45 (83)	109 (85)
Double-refractory disease ^{‡‡}	4 (100)	63 (90)	47 (87)	114 (89)
Triple-refractory disease ^{§§}	4 (100)	60 (86)	44 (81)	108 (84)
Penta-refractory disease ^{¶¶}	1 (25)	24 (34)	8 (15)	33 (26)

* Percentages may not total 100 because of rounding. BCMA denotes B-cell maturation antigen, and HSCT hematopoietic stem-cell transplantation.

† Extramedullary disease was defined as paraspinal soft-tissue masses, soft-tissue masses spreading outside the bone marrow, or both.

‡ A high tumor burden was defined as at least 50% CD138-positive plasma cells in bone marrow.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

¶ The revised International Staging System (R-ISS) disease stage was derived from the ISS stage at enrollment, cytogenetic abnormality (yes vs. no), and serum lactate dehydrogenase concentration.

|| High-risk cytogenetic abnormalities included the following: del(17p), t(4;14), and t(14;16).

** Therapy was used as a bridge from leukapheresis to lymphodepletion.

†† Refractory was defined as disease progression on or within 60 days after the last dose of the most recent drug given in each drug class.

‡‡ Double-refractory disease was refractory to an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor.

§§ Triple-refractory disease was refractory to an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody.

¶¶ Penta-refractory disease was refractory to lenalidomide, pomalidomide, bortezomib, carfilzomib, and daratumumab.

Annexe F Processus de constitution de la cohorte éligible karMMa-RW

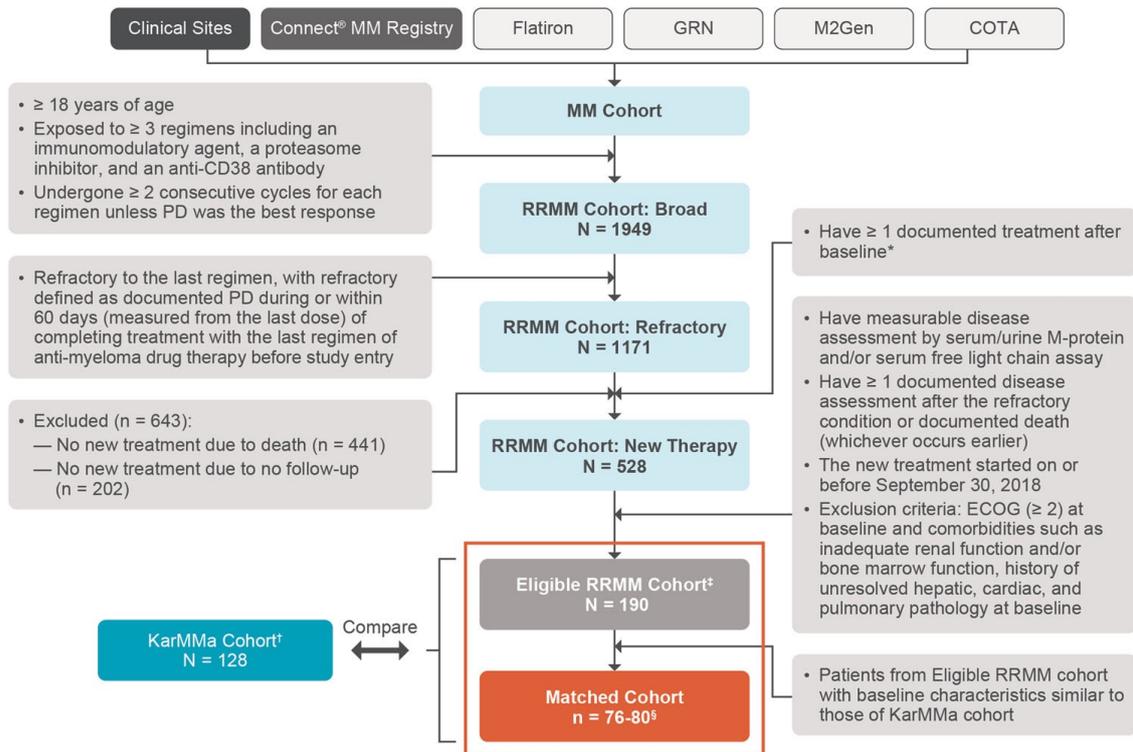


Fig. 1 Selection process for real-world Eligible Cohort. Collection of patient-level data from clinical sites, the Connect MM Registry, and external research databases, and a description of the selection process for the Eligible RRMM cohort in the KarMMa-RW study. *Baseline was defined as when patients became refractory to their last regimen. †Across all ide-cel target doses in the KarMMa study (ClinicalTrials.gov: NCT03361748); at the data cutoff of 30 October 2019, 58 patients (45.3%) had discontinued from the study, 31 (24.2%) due to death, 26 (20.3%) due to study withdrawal, and 1 (0.8%) lost to follow-up. ‡Overall, 108 patients (56.8%) discontinued from the study, all due to death. §Numbers (ranges) of matched patients from 30 imputed datasets. COTA denotes the COTA real-world evidence database, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, GRN Guardian Research Network, RRMM relapsed and refractory multiple myeloma.

Annexe G Caractéristiques des patients des cohortes de l'étude karMMa-RW

Table 1. Baseline demographics and disease characteristics (RRMM, Eligible RRMM, KarMMa).

Characteristic ^a	KarMMa cohort ^b (N = 128)	RRMM cohort (N = 1171)	Eligible RRMM cohort (N = 190)
Median age, years (range)	60.5 (33.0–78.0)	68.0 (32.0–95.0)	64.0 (35.0–91.0)
Male, n (%)	76 (59.4)	639 (54.6)	111 (58.4)
Median time since initial diagnosis, years (range)	6.0 (1.0–17.9)	4.3 (0.4–28.3)	4.2 (0.4–17.7)
ECOG performance status, n (%)			
0	57 (44.5)	134 (11.4)	29 (15.3)
1	68 (53.1)	328 (28.0)	72 (37.9)
2	3 (2.3) ^c	126 (10.8)	0
3	0	28 (2.4)	0
4	0	11 (0.9)	0
Missing	0	544 (46.5)	89 (46.8)
R-ISS disease stage, n (%) ^{d,e}			
I	14 (10.9)	2 (0.2)	0
II	90 (70.3)	174 (14.9)	50 (26.3)
III	21 (16.4)	37 (3.2)	7 (3.7)
Unknown	3 (2.3)	958 (81.8)	133 (70.0)
Cytogenetic abnormalities, n (%)			
High risk	45 (35.2)	352 (30.0)	57 (30.1)
Non-high risk	66 (51.6)	165 (14.1)	24 (12.6)
Not evaluable/missing	17 (13.3)	654 (55.8)	109 (57.4)
Presence of any plasmacytoma, n (%)	50 (39.1)	143 (12.2)	21 (11.1)
Median number of prior antimyeloma regimens (range)	6.0 (3.0–16.0)	5.0 (3.0–13.0)	5.0 (3.0–12.0)
Prior antimyeloma regimens, n (%)			
3	15 (11.7)	292 (24.9)	44 (23.2)
4	19 (14.8)	287 (24.5)	43 (22.6)
5	22 (17.2)	243 (20.8)	45 (23.7)
6	23 (18.0)	126 (10.8)	21 (11.1)
≥7	49 (38.3)	223 (19.0)	37 (19.5)
Number of prior antimyeloma regimens per year since diagnosis, n (%) ^c			
≤1	71 (55.5)	260 (22.2)	89 (46.8)
>1	57 (44.5)	268 (22.9)	101 (53.2)
Missing	0	643 (54.9)	0
Prior stem cell transplantation, n (%)			
1	76 (59.4)	525 (44.8)	101 (53.2)
>1	44 (34.4)	154 (13.2)	33 (17.4)
Prior relapse/refractory status, n (%)			
Immunomodulatory agent	126 (98.4)	834 (71.2)	142 (74.7)
Proteasome inhibitor	116 (90.6)	746 (63.7)	122 (64.2)
Anti-CD38 antibody	120 (93.8)	956 (81.6)	162 (85.3)
Immunomodulatory agent and proteasome inhibitor (double refractory)	114 (89.1)	580 (49.5)	102 (53.7)
Immunomodulatory agent, proteasome inhibitor, and anti-CD38 antibody (triple refractory)	108 (84.4)	479 (40.9)	82 (43.2)

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, R-ISS Revised International Staging System.

^aBaseline measurements for the KarMMa study were performed within 72 h prior to lymphodepleting chemotherapy before the start of ide-cel infusion. Baseline for the KarMMa-RW study was defined as the date when patients became refractory to their last regimen. Baseline measurements for the real-world patients were collected after baseline and within 3 months of the patient becoming eligible, but prior to the start of the new regimen.

^bAcross all target doses.

^cBaseline measurements for the KarMMa cohort were collected prior to the start of ide-cel infusion. Between screening and baseline assessment, ECOG performance scores deteriorated to 2 in 3 patients in KarMMa.

^dDerived ISS was calculated using baseline values of albumin and beta-2-microglobulin.

^eNot collected or reported was defined as not collected, not reported, missing, or unknown.

Annexe H Équilibre entre les données démographiques de base et les caractéristiques de la maladie de l'étude karMMa-RW

Covariate*	Before balancing			After balancing		
	KarMMa cohort [†] (N=128)	Eligible RRMM cohort (N=190)	SMD (KarMMa – Eligible RRMM)	KarMMa cohort [†] (N=128)	Eligible RRMM cohort (N=190)	SMD (KarMMa – Eligible RRMM)
Age, years	59.8	64.5	-0.5068	60.8	62.9	-0.2189
Male, %	60.0	60.0	0.0194	60.0	60.0	-0.0753
Time since initial diagnosis	6.9	4.9	0.5814	6.3	5.9	0.1289
Corrected calcium, mmol/L	3.0	2.4	0.4302	2.8	2.5	0.2693
Number of prior regimens	5.6	4.8	0.5288	5.1	5.1	0.0611
Number of prior regimens per year since diagnosis	1.2	1.3	-0.1423	1.1	1.2	-0.0770
Triple-class refractory status, [‡] %	80.0	40.0	0.9491	60.0	60.0	0.1268

Annexe I Extrait VigiBase du lénalinomide

Reaction (PT)	N _{drug}	N _{reaction}	IC ₀₂₅	N _{country}
Plasma cell myeloma recurrent	244902	1381	6,0	25
Plasma cell myeloma	244902	23619	5,8	44
Full blood count decreased	244902	11243	5,7	15
Monoclonal immunoglobulin present	244902	477	5,6	13
Plasmacytoma	244902	987	5,5	21
Tumour flare	244902	314	5,5	10
Human chorionic gonadotropin increased	244902	634	5,5	6
Plasma cell leukaemia	244902	374	5,4	21
Light chain analysis increased	244902	564	5,4	12
Full blood count increased	244902	720	5,2	1
Myelodysplastic syndrome transformation	244902	406	5,1	8
Monoclonal immunoglobulin increased	244902	73	4,7	5
Mantle cell lymphoma	244902	654	4,7	9
5q minus syndrome	244902	103	4,5	6
Light chain analysis abnormal	244902	101	4,4	3
Adult T-cell lymphoma/leukaemia	244902	143	4,4	3
Myelodysplastic syndrome	244902	7725	4,3	27
Amyloidosis	244902	837	4,2	8
Protein total increased	244902	1704	4,2	7
Cytopenia	244902	4330	4,2	24
Cardiac amyloidosis	244902	306	4,1	10
Squamous cell carcinoma of skin	244902	3149	3,9	17
Diffuse large B-cell lymphoma	244902	2942	3,8	14
Pneumonia influenzal	244902	449	3,7	9
Blood stem cell harvest failure	244902	59	3,6	2
Laboratory test abnormal	244902	26290	3,6	11
Paraproteinaemia	244902	217	3,5	8
Pulmonary thrombosis	244902	7099	3,5	7
Diffuse large B-cell lymphoma refractory	244902	150	3,5	8
Myeloma cast nephropathy	244902	48	3,5	3
Bone lesion	244902	1767	3,5	9
Acute myeloid leukaemia	244902	7463	3,4	24
Multiple allergies	244902	4493	3,4	1
Osteolysis	244902	957	3,4	13
Transformation to acute myeloid leukaemia	244902	235	3,4	9
Acute lymphocytic leukaemia	244902	1277	3,3	12
Acute leukaemia	244902	1428	3,3	11
Hyperviscosity syndrome	244902	133	3,3	6
Thrombosis	244902	64286	3,3	25
Refractory anaemia with an excess of blasts	244902	169	3,3	7
Blood immunoglobulin A increased	244902	344	3,2	2
Bile acid malabsorption	244902	105	3,2	2
Platelet count decreased	244902	76326	3,2	31
Lactose intolerance	244902	2172	3,2	2
Red blood cell count decreased	244902	17822	3,2	14
Compression fracture	244902	2515	3,2	6
Neuropathy peripheral	244902	84274	3,1	36

Annexe J Extrait VigiBase du bortézomib

Reaction (PT)	N _{drug}	N _{reaction}	IC ₀₂₅	N _{country}
Plasma cell myeloma recurrent	36291	1381	6,1	24
Autonomic neuropathy	36291	567	5,9	13
Peripheral sensory neuropathy	36291	5296	5,6	29
Plasmacytoma	36291	987	5,5	14
Plasma cell leukaemia	36291	374	5,5	13
Plasma cell myeloma	36291	23619	5,3	42
Peripheral sensorimotor neuropathy	36291	663	5,3	15
Peripheral motor neuropathy	36291	1041	5,3	16
Neuropathy peripheral	36291	84274	5,2	58
Polyneuropathy	36291	9044	5,2	34
Cardiac amyloidosis	36291	306	5,0	8
Tumour lysis syndrome	36291	3698	5,0	22
Amyloidosis	36291	837	4,9	13
Chalazion	36291	439	4,9	8
Ileus paralytic	36291	3338	4,6	23
Hyperviscosity syndrome	36291	133	4,6	8
Posterior reversible encephalopathy syndrome	36291	4289	4,1	16
Light chain analysis increased	36291	564	4,1	10
Injection site exfoliation	36291	499	3,8	3
Ileus	36291	8906	3,8	17
Haematotoxicity	36291	3054	3,8	12
Monoclonal immunoglobulin present	36291	477	3,7	8
Acute febrile neutrophilic dermatosis	36291	1302	3,7	10
Hordeolum	36291	2465	3,7	10
Bacteraemia	36291	5647	3,6	10
Mantle cell lymphoma	36291	654	3,6	6
Orthostatic hypotension	36291	22707	3,6	26
Hypoalbuminaemia	36291	3118	3,6	6

Annexe K Extrait VigiBase d'Isatuximab

Reaction (PT)	N _{drug}	N _{reaction}	IC ₀₂₅	N _{country}
Infusion related reaction	436	38780	5,3	9
Neutropenia	436	139629	3,9	5
Febrile neutropenia	436	37191	3,4	6
Plasma cell myeloma	436	23619	3,1	4
Haemoglobin abnormal	436	3585	2,2	1
Pneumonia	436	232245	2,1	6
Parainfluenzae virus infection	436	628	1,9	3
Disease progression	436	56369	1,9	5
Cardiac failure	436	52214	1,5	5
Atrial fibrillation	436	72120	1,5	6
Haematology test abnormal	436	254	1,4	1
Pulmonary embolism	436	95468	1,4	4
Neutrophil count abnormal	436	1581	1,4	1
Thrombocytopenia	436	170950	1,3	5
Sepsis	436	72094	1,2	2
Pancytopenia	436	45354	1,0	4
Lymphopenia	436	13718	0,9	2
Acute kidney injury	436	131663	0,8	5
Upper respiratory tract infection	436	40934	0,7	3
Respiratory failure	436	42248	0,7	2
Febrile bone marrow aplasia	436	932	0,7	2
Chest discomfort	436	151295	0,6	2
Squamous cell carcinoma of skin	436	3149	0,6	2
Bronchospasm	436	47469	0,6	3
Platelet count abnormal	436	3444	0,6	1

Annexe L Extrait VigiBase de l'idecabtagene vicleucel

Reaction (PT)	N _{drug}	N _{reaction}	IC ₀₂₅	N _{country}
Cytokine release syndrome	6	3871	0,8	1

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Barbara CHAZOT

UTILISATION DES DONNÉES DE VIE RÉELLE DANS L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT : EXEMPLE DANS LE MYÉLOME MULTIPLE

Résumé : Une multitude de données sont disponibles à ce jour tout au long du parcours de soin des patients. Cette mine d'informations sur les conditions de prescription, d'utilisation des produits et leur profil de tolérance représente une occasion d'améliorer et de développer en permanence la qualité des soins et les connaissances sur les pathologies.

Le myélome multiple est un cancer hématologique qui demeure incurable à ce jour et touche 5 000 nouvelles personnes par an en France. La recherche dans ce secteur est rythmée puisqu'il s'agit d'un besoin thérapeutique insatisfait avec de nombreuses pistes à explorer dans un contexte de développement de l'innovation du vivant et des thérapies ciblées.

Les études cliniques sont indispensables pour démontrer l'efficacité d'un traitement et obtenir son autorisation de mise sur le marché. Leur méthodologie stricte ne leur permet cependant pas toujours d'être représentatives des populations traitées dans le myélome multiple.

Les bases de données médico-administratives telles que le Health Data Hub, les bases de données de vie réelles de sociétés privées, la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase permettent de centraliser le recueil des données de vraie vie. Cette thèse cite différentes applications et analyse de ces données et ce qu'elles apportent à la prise en charge et à la connaissance des traitements dans le myélome multiple. Elle aborde également les questions éthiques et de sécurité du patient que ces pratiques peuvent faire émerger.

Abstract : A multitude of data is available today throughout the patient care process. This wealth of information on the conditions of prescription, use of products and their tolerance profile represents an opportunity to continuously improve and develop the quality of care and knowledge of the pathologies.

Multiple myeloma is an hematological cancer that remains incurable to this day and affects 5,000 new people per year in France. Research in this sector is active because it is an unmet therapeutic need with many options to be explored in a context of development of living innovation and targeted therapies.

Clinical studies are essential to demonstrate the efficacy of a treatment and to obtain its marketing authorization. However, their strict methodology does not always allow them to be representative of the populations treated in multiple myeloma.

Medico-administrative databases such as the Health Data Hub, real-life databases from private companies, and the VigiBase global pharmacovigilance database allow for the centralization of real-life data collection. This thesis cites different applications and analysis of these data and what they contribute to the management and knowledge of treatments in multiple myeloma. It also discusses the ethical and patient safety issues that these practices may raise.