

SYNTHÈSE

elotuzumab

EMPLICITI 300 mg et 400 mg,**poudre pour solution à diluer pour perfusion****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022**→ **Myélome multiple**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association légalidomide et dexaméthasone.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients symptomatiques, le 1er traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1^{er} traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP [VELCADE (bortézomib)] et/ou du melphalan.

En cas de rechute ou de progression après un 1er traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique plus

précocement, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1er traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association au pomalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Récemment, ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM chez les patients en rechute et réfractaire après au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4^{ème} ligne ou plus, et que sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes.

Récemment, CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs. TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM conditionnelle dans cette indication.

Place d'EMPLICITI (elotuzumab) dans la stratégie thérapeutique :

L'AMM d'EMPLICITI (elotuzumab) en association à lénalidomide et dexaméthasone (E-Rd) place l'association E-Rd comme un traitement indiqué dans le myélome multiple, chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.

Néanmoins, la Commission souhaite attirer l'attention sur le dépôt tardif de la demande de remboursement d'EMPLICITI (elotuzumab) qui a eu une AMM en 2016, et sur l'évolution de la stratégie de traitement du myélome multiple en 2^{ème} ligne et plus. Par conséquent, la transposabilité des résultats de l'étude ELOQUENT-2 à la stratégie actuelle n'est pas garantie et la place d'EMPLICITI (elotuzumab) est difficile à déterminer. La Commission souligne également qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'association E-Rd après un traitement par DARZALEX (daratumumab), maintenant recommandé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

Enfin, la place du protocole E-Rd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 2^{ème} ligne, en particulier les bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone, n'est pas connue. Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit prendre en compte notamment le statut réfractaire ou non au lénalidomide et l'exposition préalable au daratumumab en première ligne, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités) ainsi que le niveau de preuve et le profil de toxicité.