

Décision n°2023.0035/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 2 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER PFE France pour la spécialité ELRANATAMAB, reçue le 3 octobre 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées le 13 octobre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 19 octobre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 octobre 2022 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressée par la HAS le 2 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 23 décembre 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 20 janvier 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ELRANATAMAB dans l'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur de protéasome (IP), un agent immunomodulateur (IMiD) et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».

Le laboratoire PFIZER PFE France s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication revendiquée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération tumorale de plasmocytes clonaux envahissant la moelle osseuse et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liées à une amylose AL.

- Il n'existe pas de traitement approprié chez les patients visés, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) compte-tenu de cette situation de dernier recours.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ELRANATAMAB PFIZER 76 mg/1,9 mL (40 mg/mL), solution injectable

du laboratoire PFIZER PFE France

dans l'indication « En monothérapie 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, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, en oncologie médicale ou en maladies du sang.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 2 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

elranatamab

ELRANATAMAB PFIZER, 40
mg/mL

Solution injectable

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-
AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 25 janvier 2023

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En monothérapie 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, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »

**Critères d'éligi-
bilité prévus à
l'article L.5121-
12 du code de la
santé publique**

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée compte-tenu

- de l'accessibilité limitée des CAR-T-cells ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), du fait d'une disponibilité restreinte des slots de production et de l'administration qui doit être faite en unité adaptée dans un centre agréé pour l'usage de la thérapie cellulaire ;
- de la mise en place d'un traitement par CAR-T cells nécessitant un patient en bon état général et âgé de moins de 75 ans, et une pathologie lentement évolutive du fait du temps nécessaire à la réalisation et administration de ces traitements ;
- de cette situation de dernier recours chez des patients lourdement prétraités ;

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié.

ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab), 40mg/mL, solution injectable, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude MagnetisMM-3	9
3.3	Profil de tolérance	11
3.4	Données d'utilisation	12
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	12
3.6	Programme d'études	13
4.	Discussion	13
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2	Absence de traitement approprié	14
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	15
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	15
5.5	Recommandations	16

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (ATC) Présentation concernée*	elranatamab ELRANATAMAB PFIZER – Flacon de 1,9 mL : 76 mg/1,9 mL (40 mg/mL), solution injectable
Laboratoire	PFIZER
Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « En monothérapie 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. » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans cette même indication dans son avis final du 20/01/2023.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie en oncologie médicale ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut(s) particulier(s) Médicament orphelin (19/07/2021) Accès compassionnel (03/06/2022) – 1^{ère} indication : « traitement des patients adultes présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 3 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD, un anti-CD38, en absence d'alternative thérapeutique et d'inclusion possible dans un essai clinique » – Libellé d'indication en vigueur : « Absence de critères d'octroi . Justifier la demande en cas d'inéligibilité à l'accès précoce post-AMM TECVAYLI (teclistamab) en cours »
Posologie dans l'indication évaluée	Les doses recommandées d'ELRANATAMAB PFIZER en sous-cutanée sont une escalade de dose de 12 mg au jour 1 et de 32 mg au jour 4, suivi d'une dose complète de traitement de 76 mg par semaine de la semaine 2 à la semaine 24. Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement par ELRANATAMAB PFIZER et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre les doses doit passer à 2 semaines. Le traitement par ELRANATAMAB PFIZER doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

	En raison du risque de SRC et ICANS, les patients doivent être surveillés pour des signes et symptômes pendant 48h après chacune des 2 doses d'escalade du schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER et il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B du myélome multiple. Il est le deuxième représentant de cette CPT.
Mécanisme d'action	L'activité anticancéreuse de l'elranatamab implique le ciblage thérapeutique sélectif et l'activation des lymphocytes T redirigés contre les plasmocytes malins exprimant le BCMA. L'elranatamab active des lymphocytes T, provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires et entraîne la lyse des cellules de myélome multiple.
Information au niveau international*	Pour l'Europe : évaluation en cours Aux Etats-Unis, l'elranatamab a reçu la désignation « Fast tracked » délivrée par la FDA en date du 22 janvier 2021
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen et d'adoption : 25 janvier 2023. Contributions de parties prenantes : oui (contribution écrite AF3M) Expertise externe : oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération tumorale de plasmocytes clonaux envahissant la moelle osseuse et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

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

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement, les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP)². Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant des corticoïdes avec un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan³.

En cas de rechute ou de progression après un 1^{er} 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. Les traitements de 2^{ème} ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone². Plus récemment, la spécialité EMPLICITI (élotuzumab) a obtenu une AMM « en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélomemultiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

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 dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne 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 lignes ultérieures ;
- 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 dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.

¹ Institut national du cancer. Le myélome multiple : points clés. MAJ le 02/06/2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

² Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

³ Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité DARZALEX (daratumumab) des 22/04/2020 et du 09/03/2022.

- SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et n'ayant pas reçu antérieurement DARZALEX (daratumumab).

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie.

Les recommandations américaines de 2023 du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴ préconisent :

- chez les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs dont un IMiD, un IP et un anti-CD38, ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (*B-cell maturation antigen*), qui sont actuellement disponibles en France via le système d'accès précoce post-AMM ;
- en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38, l'association selinexor/dexaméthasone.

TECVAYLI (teclistamab), anticorps monoclonal bispécifique, est disponible en accès précoce post-AMM depuis septembre 2022.

La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin), anticorps monoclonal humain conjugué à un agent cytotoxique ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en monothérapie pour 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 anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». Dans son avis du 02 décembre 2021, le collège de la HAS a indiqué que cette thérapie n'était plus disponible⁵.

La spécialité NEXPOVIO (selinexor) est actuellement disponible en accès compassionnel, et est indiquée dans une ligne ultérieure, à savoir après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38. Une AMM a été obtenue en mars 2021.

En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, selinexor et CAR T cell, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

➔ Traitements médicamenteux

⁴ NCCN. Multiple myeloma. Version 3.2023. 08/12/2022

⁵ HAS. Décision n° 2021.0311/DC/SEM du 2 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CAR-T cells				
ABECMA (idecabtagene vi- cleucel) Celgene	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.	15/12/2021	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) Janssen-Cilag	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.	23/11/2022	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

A noter que TECVAYLI (teclistamab) qui a obtenu une AMM le 23/08/2022 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) [date de début d'inclusion : 09/02/2021] compte tenu d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par des alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) repose sur une étude de phase II non comparative (MagnetisMM-3) réalisée chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD) et un anti-CD38.

Le laboratoire a également fourni les données d'une étude de phase I d'escalade de doses (MagnetisMM-1) réalisée chez des patients en rechute ou réfractaire et tri-exposés, recevant elranatamab en monothérapie, ou en association à la dexaméthasone, le lénalidomide ou le pomalidomide. Ces résultats ne seront pas décrits. Compte tenu de son objectif, elle ne sera pas retenue pour l'évaluation de l'efficacité.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MagnetisMM-3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, non comparative, composée de deux cohortes indépendantes. Tous les patients étaient atteints d'un myélome multiple, en rechute ou réfractaire au dernier traitement, et précédemment exposés et réfractaires à au moins un IMiD, un IP et un anti-CD38. La cohorte A était composée de patients naïfs de thérapie ciblant BCMA [périmètre de la demande d'accès précoce], et la cohorte B de patients pré-exposés à une thérapie ciblant BCMA incluant les anticorps ou les CAR-T.

L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) obtenus chez ces patients.

Le recrutement des patients a eu lieu entre le 9 février 2021 et le 7 janvier 2022.

Traitements reçus

Les patients recevaient elranatamab en administration sous-cutanée, à la posologie de 2 doses d'initiations à 12mg et 32mg, puis 76mg toutes les semaines. Après 6 cycles et selon la réponse au traitement obtenue (a minima réponse partielle maintenue pendant au moins 2 mois), les administrations pouvaient être réalisées toutes les deux semaines.

Critère de jugements

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO)⁶ évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères IMWG de 2016⁷.

Le TRO selon le statut de maladie extra-médullaire (EMD) n'était évalué que si le TRO était supérieur à 30% (amendement validé en octobre 2022).

Les autres critères de jugement secondaires, exploratoires, étaient notamment la durée de la réponse, le délai de la réponse, le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale, la survie sans progression et la survie globale.

Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée pour la cohorte A, avec une gestion du risque alpha (consommation du risque) pour réaliser l'analyse finale (principale).

Des analyses en sous-groupes exploratoires ont également été réalisées mais ne seront pas décrites.

Population de l'étude

Au total :

- 123 patients ont été inclus dans la cohorte A (naïfs de thérapie ciblant BCMA) ;
- 64 patients ont été inclus dans la cohorte B (pré-exposés à une thérapie ciblant BCMA incluant les anticorps ou les CAR-T)

La population d'analyse (efficacité et tolérance) est composée, pour chaque cohorte, de l'ensemble des patients inclus dans la cohorte respective et ayant reçu au moins une dose du traitement expérimental.

Les gels de base étaient les suivants :

⁶ Les réponses objectives incluent les réponses complètes (CR), les réponses complètes stringentes (sCR), les très bonnes réponses partielles (VGPR) et les réponses partielles (PR)

⁷ International Myeloma Working Group (IMWG) : le TRO est défini comme la proportion de patients qui ont atteint une réponse partielle (RP) ou mieux (VGPR : très bonne réponse partielle, RC : réponse complète ou RCs : réponse complète stricte) pendant ou après le traitement de l'étude mais avant le début du traitement ultérieur.

- 17 juin 2022 pour l'analyse principale
- 14 octobre 2022 pour l'analyse de suivi

Concernant les critères d'efficacité, seuls les résultats de la cohorte A seront présentés.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les traitements antérieurs reçus sont présents en annexe de l'avis.

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion (cohorte A – étude MagnetisMM-3)

	Cohorte A (N = 123)
Age, ans	
Médian	68,0
Sexe, n (%)	
Homme	68 (55,3)
Femme	55 (44,7)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	45 (36,6)
1	71 (57,7)
2	7 (5,7)
3	0
Maladie extra-médullaire* d'après le CRI, n (%)	
Oui	39 (31,7)
Non	84 (68,3)
Lignes de traitement antérieures	
Médiane (Min – Max)	5 (2 – 22)
Statut d'exposition aux traitements, n (%)	
Triple-classe exposés (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)	123 (100,0)
Penta-exposés (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	87 (70,7)
Statut réfractaire aux traitements, n (%)	
Triple-classe réfractaires (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)	119 (96,7)
Penta-réfractaires (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	52 (42,3)
Réfractaires à la dernière ligne de traitement	118 (95,9)

* La maladie extra-médullaire (EMD, extramedullary disease) était définie comme la présence de tout plasmocytomes (extra-médullaire ou para-médullaire) avec une composante de type tissu mou

L'âge médian des patients de la population totale traitée était de 68 ans, avec une légère majorité d'hommes (55,3 %). Le temps médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était d'environ 6 ans et demi.

Il est à noter que l'ensemble des patients étaient tri-exposés (un IMiD, un IP et un anti-CD38) et que la quasi-totalité d'entre eux étaient tri-réfractaires (n=119 ; 96,7%).

L'indication sollicitée précise que les patients doivent être en rechute et réfractaires à la dernière ligne de traitement. Dans l'étude, la quasi-totalité des patients répondaient à ce critère avec 95,9 % de l'effectif concerné.

Résultats sur le critère de jugement principal (cohorte A uniquement)

→ Analyse principale (gel de la base au 17 juin 2022)

A la date du 17 juin 2022, la durée médiane de suivi était de 6,8 mois (0,2 – 16,2 mois).

A cette même date, 63 patients (51,2 %) étaient toujours traités par elranatamab. La cause principale d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (n=40 ; 32,5 %).

Dans la population d'analyse constituée de 123 patients, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant a été de 61,0% (IC_{95%} : [51,8% ; 69,6%]), dont 25 patients (21,4%) ont eu une réponse complète.

→ Analyse de suivi (gel de la base au 14 octobre 2022)

A la date du 14 octobre 2022, la durée médiane de suivi était de 10,4 mois (0,2 – 20,1 mois).

A cette même date, 52 patients (42,3 %) étaient toujours traités par elranatamab. La cause principale d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (n=43 ; 35,0 %).

Dans la population totale traitée constituée de 165 patients, le TRO évalué par un comité de relecture indépendant a été de 61,0% (IC_{95%} : [51,8% ; 69,6%]), dont 34 patients avec une réponse complète (27,6%), et 34 une très bonne réponse partielle (27,6%).

Résultats sur les critères de jugement secondaires (cohorte A uniquement)

Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés à titre informatif (gel de la base au 14/10/2022 ; analyse de suivi) :

- Le TRO a été de 71,4% en l'absence d'EMD à l'inclusion, et de 38,5% en présence d'EMD ;
- le délai de réponse médian était de 1,22 mois ;
- la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte ;
- les médianes de la survie sans progression et de la survie globale n'étaient pas atteintes ;
- sur les 22 patients évaluable pour la MRD, 20 présentaient une MRD négative à 10⁻⁵.

Qualité de vie

Les données de qualité de vie notamment analysée via les questionnaires EORTC QLQ-30⁸, EQ 5D-5L⁹ et l'Echelle d'Impression Globale de sévérité (PGIS)¹⁰ ne sont pas disponibles à la date du dépôt du dossier.

S'agissant d'une étude non comparative et du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

3.3 Profil de tolérance

Etude MagnetisMM-3 (cohortes A et B)

Les données de tolérance sont issues de la population totale traitée constituée des 187 patients issus des cohortes A et B (gel de la base au 14 octobre 2022).

⁸ Auto-questionnaire développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer composé de 30 questions évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (notamment sur les plans fonctionnel et symptomatique).

⁹ Echelle de qualité de vie non spécifique évaluant la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'anxiété/la dépression.

¹⁰ Echelle d'impression globale de sévérité en 7 points évaluant la douleur ressentie par le patient.

A cette date, la durée médiane d'exposition au traitement était de 5,6 mois (0,03 -19,8) pour la cohorte A, et de 2,8 mois (0,03 - 12,1) pour la cohorte B.

La totalité des patients ont rapporté au moins un évènement indésirable sous traitement (EI) tous grades confondus, et qui étaient de grade 3 ou 4 chez 133 patients (71,1%).

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient notamment un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (n=110 ; 58,8%), une anémie (n=99 ;52,9%), une neutropénie (n=83 ;44,4%), les diarrhées (n=68 ;36,4%), une thrombopénie (n=64 ;34,2%), une lymphopénie (n=53 ;28,2%), une diminution de l'appétit (n=51 ;27,3%) et la fatigue (n=48 ;25,7%). Environ 20% des patients ont rapporté des nausées, de la fièvre, une hypokaliémie et de la toux.

Des **EI graves** ont été notés chez 128 patients (68,4%), dont les plus fréquents étaient notamment le SRC (n=12,3%), et la pneumonie (COVID-19 [11,8%] ; sans précision [6,4%] ; à *pneumocystis jirovecii* [3,7%]).

Au total, 32 patients (17,1%) ont rapporté un **EI ayant conduit à un arrêt du traitement** (dont le choc septique [n=4], la pneumonie COVID-19 [n=3], un sepsis [n=2], une neutropénie [n=2] et une neurotoxicité ICANS [n=2])¹¹.

En octobre 2022, **73 patients étaient décédés** dont 37 (50,7%) à la suite d'un EI (3 à la suite d'un EI considéré comme lié au traitement : pneumonie à *Pseudomonas*, choc septique et dénutrition). Pour 17 patients (9,1%), la cause est inconnue ou non précisée.

Les **EI d'intérêt particulier** sont :

- **le SRC** : il a concerné 106 patients (57,9%) tout grade confondu, un patient (grade 3) ;
- **la neurotoxicité de type ICANS** : elle a concerné 6 patients (3,3%), dont 2 de grade 3 ;
- **les neuropathies périphériques** : elles ont concernés 23 patients (18,7%) dont 2 de grade 3 ;
- **les infections** : elles étaient de grades 3-4 chez 59 patients (31,6%)

3.4 Données d'utilisation

Il est à noter que la spécialité ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) est disponible en accès compassionnel depuis le 03 juin 2022, initialement dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 3 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD, un anti-CD38, en absence d'alternative thérapeutique et d'inclusion possible dans un essai clinique ». Depuis la mise à disposition de TECVAYLI (teclistamab) en accès précoce post-AMM, son usage est réservé en cas d'inéligibilité à ce dernier¹². L'ANSM a délivré 144 autorisations. Aucun recueil de données n'a été réalisée dans le cadre de cet accès compassionnel.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) s'administre une fois par semaine par voie sous-cutanée, à l'hôpital. Comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, en raison du risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC), il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48

¹¹ ICANS = *Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*. Il s'agit d'une complication spécifique la plus fréquente après réinjection de cellules CAR-T.

¹² ANSM. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/elranatamab> Consulté le 03/01/2023

heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de ELRANATAMAB PFIZER, schéma qui dure normalement 5 jours.

En l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Dans son dossier, le laboratoire s'est engagé à fournir les résultats de comparaisons indirectes entre les données de Magnetis-MM3 avec des groupes contrôles externes en vie réelle. Les premiers résultats seront disponibles en Q1 2023, et la seconde analyse à partir des données à 15 mois en S2 2023.

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MagnetisMM-5	Partie 1 de l'étude : phase préliminaire de sécurité Partie 2 de l'étude : phase III randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'elranatamab en monothérapie et de l'elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure, et au maximum 3 lignes de traitement antérieures, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.	Date prévisionnelle octobre 2024
Magnetis-MM7	Etude de phase III, randomisée, évaluant l'elranatamab par rapport au lénalidomide chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et positifs pour la maladie résiduelle minimale après avoir reçu une greffe autologue de cellules souches	En cours de recrutement. Date prévisionnelle avril 2027

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) dans l'indication en monothérapie 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, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 2 non comparative (étude Magnetis-MM3).

La population d'analyse était constituée de 123 patients naïfs de thérapie ciblant BCMA, tous tri-exposés (un IMiD, un IP et un anti-CD38) et en grande majorité étaient tri-réfractaires (n=119 ; 96,7%). Il est à noter que 70% des patients étaient penta-exposés. La quasi-totalité des patients (95,9%) répondaient au critère d'être réfractaire à la dernière ligne de traitement.

A la date du 17 juin 2022, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant a été de 61,0% (IC_{95%} : [51,8% ; 69,6%]), dont 25 patients (21,4%) ont eu une réponse complète.

Avec un suivi plus long (durée médiane de 10,4mois), ce taux était toujours de 61,0% (IC_{95%} : [51,8% ; 69,6%]) ; dont 34 patients avec une réponse complète (27,6%), et 34 une très bonne réponse partielle (27,6%).

La portée des résultats est limitée par l'impossibilité de tirer de conclusions précises sur la quantité d'effet du traitement en l'absence de comparaison directe ou indirecte.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire, s'agissant d'une étude non comparative.

Dans l'étude MagnetisMM-3, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été notamment un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (n=110 ; 58,8%), une anémie (n=99 ;52,9%), une neutropénie (n=83 ;44,4%), les diarrhées (n=68 ;36,4%), une thrombopénie (n=64 ;34,2%), une lymphopénie (n=53 ;28,2%), une diminution de l'appétit (n=51 ;27,3%) et la fatigue (n=48 ;25,7%). Des EI graves ont été signalés chez 128 patients (68,4%), dont les plus fréquents étaient notamment le SRC (n=12,3%), et la pneumonie (COVID-19 [11,8%] ; sans précision [6,4%] ; à *pneumocystis jirovecii* [3,7%]).

Les EI d'intérêt particulier sont le SRC et la neurotoxicité de type ICANS, les neuropathies périphériques et les infections.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Compte-tenu :

- de l'accessibilité limitée des CAR-T-cells ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), du fait d'une disponibilité restreinte des slots de production et de l'administration qui doit être faite en unité adaptée dans un centre agréé pour l'usage de la thérapie cellulaire ;
- de la mise en place d'un traitement par CAR-T cells nécessitant un patient en bon état général et âgé de moins de 75 ans, et une pathologie lentement évolutive du fait du temps nécessaire à la réalisation et administration de ces traitements ;
- de cette situation particulière de dernier recours chez des patients lourdement prétraités ;

Il n'existe pas de traitement approprié chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur de protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe pas de traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Compte tenu :

- du taux de réponse globale obtenue de 61,0 % (IC95% : [53,7% ; 69,8%]) dans l'analyse principale, et de 61,0% (**IC_{95%} : [51,8% ; 69,6%]**) dans l'analyse de suivi avec 27,6% (n=34) des patients en réponse complète, et 27,6 % (n=34) des patients avec une très bonne réponse partielle ;
- de l'existence d'une étude de phase III comparative prévue dans le plan de développement, mais ne correspondant pas à la même population de patients ;
- d'un bénéfice attendu pour les patients ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs et réfractaires au dernier traitement débuté soit des patients tri (un IP, un IMiD et un anti-CD38) ou penta (2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38) exposés, soit une situation de dernier recours,
- du besoin partiellement couvert par les thérapies cellulaires (CAR-T cells), non encore disponibles pour l'ensemble des patients,

et malgré :

- ces résultats issus d'une étude de phase II non comparative, ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) par rapport aux traitements existants ;
- un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, un risque infectieux (infections à des germes atypiques) et une neurotoxicité ;
- un manque de recul avec un temps de suivi médian de 10,4 mois environ, rendant encore incertain le maintien de la réponse au traitement à plus long terme ;
- l'absence de données de comparaisons indirectes au moment de l'examen de cette demande, ne permettant pas de quantifier l'éventuel changement substantiel apporté par ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) par rapport aux CAR-T-cells ;
- l'impossibilité de placer ce traitement par rapport à TECVAYLI (teclistamab), tous deux développés concomitamment ;

Ce médicament est susceptible d'être innovant car :

- C'est une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur de protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- ➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Annexes

Tableau 3 - Traitements antérieurs reçus par les patients de la cohorte A de l'étude MagnetisMM-3

	Cohort A (N=123)
Preferred Term	n (%)
Number (%) of Participants With Any Prior Anticancer Medication	123 (100.0)
DEXAMETHASONE	122 (99.2)
BORTEZOMIB	117 (95.1)
LENALIDOMIDE	117 (95.1)
DARATUMUMAB	113 (91.9)
POMALIDOMIDE	99 (80.5)
CARFILZOMIB	90 (73.2)
CYCLOPHOSPHAMIDE	84 (68.3)
MELPHALAN	60 (48.8)
THALIDOMIDE	36 (29.3)
IXAZOMIB	29 (23.6)
BELANTAMAB MAFODOTIN	0
DOXORUBICIN	25 (20.3)
ETOPOSIDE	18 (14.6)
ELOTUZUMAB	18 (14.6)
CISPLATIN	16 (13.0)
ISATUXIMAB	16 (13.0)
PREDNISONE	16 (13.0)
BENDAMUSTINE	8 (6.5)
INVESTIGATIONAL DRUG	4 (3.3)
VENETOCLAX	10 (8.1)

	Cohort A (N=123)
Preferred Term	n (%)
SELINEXOR	5 (4.1)
STEM CELLS NOS	8 (6.5)
VINCRIStINE	8 (6.5)
CAR T-CELLS NOS	1 (0.8)
FLUDARABINE	1 (0.8)
METHYLPREDNISOLONE	5 (4.1)
PANOBINOSTAT	3 (2.4)
CARMUSTINE	3 (2.4)
IBERDOMIDE	1 (0.8)
MELPHALAN FLUFENAMIDE	1 (0.8)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	3 (2.4)
BORTEZOMIB;DEXAMETHASONE;LENALIDOMIDE	2 (1.6)
CARBOPLATIN	2 (1.6)
CARFILZOMIB;DEXAMETHASONE;LENALIDOMIDE	2 (1.6)
CLARITHROMYCIN	2 (1.6)
NIVOLUMAB	1 (0.8)
PEMBROLIZUMAB	0
TALQUETAMAB	2 (1.6)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (0.8)
AZD 5991	0
CARFILZOMIB;DEXAMETHASONE;POMALIDOMIDE	2 (1.6)
CYCLOPHOSPHAMIDE;DOXORUBICIN;ETOPOSIDE	1 (0.8)
CYTARABINE	2 (1.6)
DEXAMETHASONE;ELOTUZUMAB;POMALIDOMIDE	1 (0.8)

	Cohort A (N=123)
Preferred Term	n (%)
DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	2 (1.6)
IBRUTINIB	1 (0.8)
IDECABTAGENE VICLEUCEL	0
ISATUXIMAB IRFC	0
OPROZOMIB	1 (0.8)
PREDNISOLONE	2 (1.6)
TRAMETINIB	1 (0.8)
VINCRIStINE SULFATE	2 (1.6)
**Uncoded Standardized Medication Name 1	0
ACALABRUTINIB	1 (0.8)
ALLO 647	0
ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN	1 (0.8)
ARRY-520	0
ASCORBIC ACID	1 (0.8)
BENDAMUSTINE;BORTEZOMIB	0
BLOOD AND RELATED PRODUCTS	1 (0.8)
BORTEZOMIB;CYCLOPHOSPHAMIDE;DEXAMETHASONE	1 (0.8)
BORTEZOMIB;DEXAMETHASONE	0
BUSULFAN	0
BUSULFAN;MELPHALAN	1 (0.8)
CARFILZOMIB;DEXAMETHASONE	1 (0.8)
CIFORADENANT	0
CYCLOPHOSPHAMIDE;FLUDARABINE	0
CYT 0851	0

	Cohort A (N=123)
Preferred Term	n (%)
DENOSUMAB	1 (0.8)
DEXAMETHASONE ACETATE	1 (0.8)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0
DEXAMETHASONE;IXAZOMIB;LENALIDOMIDE	1 (0.8)
DEXAMETHASONE;LENALIDOMIDE	1 (0.8)
ELTANEXOR	0
ETOPOSIDE PHOSPHATE	1 (0.8)
FILANESIB	0
FLUDARABINE PHOSPHATE	1 (0.8)
GEMCITABINE	0
GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	0
GSK 3359609	0
GSK2141795	1 (0.8)
NIROGACESTAT	0
ONC 201	0
PAMIDRONATE DISODIUM	1 (0.8)
PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (0.8)
RITUXIMAB	0
ROMIDEPSIN	0
RUXOLITINIB	1 (0.8)
TAK 573	0
TEMOZOLOMIDE	1 (0.8)
TRETINOIN	0