

Décision n°2024.0080/DC/SEM du 21 mars 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ELREXFIO (elranatamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 mars 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0035 du 2 février 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER reçue le 2 novembre 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 10 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 14 novembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 novembre 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 19 décembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 13 mars 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande de renouvellement d'accès précoce susvisée concerne le médicament ELREXFIO (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, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Au regard des nouvelles données disponibles, la commission de la transparence a considéré que :

- Il existe désormais un traitement approprié. En effet, de nouvelles données d'efficacité relatives à un traitement par cellules CAR-T, le médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), attestant d'un meilleur niveau de démonstration (étude comparative de phase III) au même stade de la stratégie thérapeutique sont désormais disponibles. De plus il n'existe aucune données démontrant un avantage de ELREXFIO (elranatamab) par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel), en matière d'efficacité ou de tolérance, dans le périmètre considéré de l'indication sollicitée. En revanche, dans les situations d'inaccessibilité ou d'inéligibilité au médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), il n'y a pas de traitement approprié.
- La mise en œuvre du traitement peut désormais être différée puisqu'il existe à présent un traitement approprié pour les patients qui pourront recevoir un traitement par cellules CAR-T, ABECMA (idecabtagene vicleucel). En revanche, concernant les patients ne pouvant recevoir ABECMA (idecabtagene vicleucel), que ce soit pour des raisons d'inaccessibilité ou d'inéligibilité, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- Le médicament ELREXFIO (elranatamab) n'est plus considéré comme présumé innovant pour les patients pouvant recevoir ABECMA (idecabtagene vicleucel) au regard des nouvelles données issues d'une étude

comparative de phase III attestant d'un meilleur niveau de démonstration au même stade de la stratégie thérapeutique, et du fait qu'il n'existe aucune données démontrant un avantage de ELREXFIO (elranatamab) par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel), en matière d'efficacité ou de tolérance, dans le périmètre considéré de l'indication sollicitée. En revanche, ELREXFIO (elranatamab) est toujours présumé innovant dans les situations d'inaccessibilité ou d'inéligibilité au médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel),

Au regard de l'ensemble de ces éléments la CT considère que les critères énoncés aux 1°, 2° et au 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplis pour les patients pouvant avoir accès aux médicaments à base de cellules CAR-T, et qui y sont éligibles.

Le collège s'approprie les motifs de la CT.

Par suite, l'autorisation d'accès précoce, délivrée le 2 février 2023 à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) du laboratoire PFIZER est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision, 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 pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 mars 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****elranatamab****ELREXFIO, 40 mg/mL,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 13 mars 2024**

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de **ELREXFIO (elranatamab)** 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 pour les patients **n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles**, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation	8
4.	Discussion	10
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	11
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	11
5.2	Absence de traitement approprié	11
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	11
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	11
5.5	Recommandations	12

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	elranatamab (Non disponible à date) ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable – Flacon de 1,1 mL contenant 76 mg d'elranatamab (CIP : 34009 550 983 1 7) – Flacon de 1,9 mL contenant 44 mg d'elranatamab (CIP : 34009 550 983 0 0)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 07/12/2023 AMM conditionnelle : Afin de confirmer l'efficacité de la spécialité elranatamab dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude MagnetisMM-5 attendus pour décembre 2024. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 02/02/2023 ¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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 avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament à prescription hospitalière 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 – Statuts particuliers • Statut PRIME de l'EMA (25/03/2021) • Médicament orphelin (19/07/2021) • Accès compassionnel (03/06/2022) : 1ère 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 pré-AMM Elranatamab ». • Accès précoce pré-AMM (02/02/2023) autorisé 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

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 2 février 2023 relatif à elranatamab. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ELRANATAMAB PFIZER \(elranatamab\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis-de-la-commission-de-la-transparence/2023-02-02-elranatamab-pfizer)

	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) ».
Posologie dans l'indication évaluée	ELREXFIO (elranatamab) doit uniquement être administré par injection sous-cutanée et doit être administré par un professionnel de santé. Les doses recommandées sont des doses croissantes (phase d'escalade de dose) de 12 mg le jour 1 et de 32 mg le jour 4, suivies de doses complètes de 76 mg une fois par semaine, de la Semaine 2 à la Semaine 24 (voir tableau 1). Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre chaque dose doit passer à toutes les deux semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. ELREXFIO doit être administré selon le schéma posologique d'escalade de doses du tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et des ICANS (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>). En raison du risque de SRC et d'ICANS, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes de SRC et d'ICANS pendant 48 heures après l'administration de chacune des 2 escalades de dose et il doit leur être demandé de rester à proximité d'un établissement de santé. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique (CPT)	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.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité ELREXFIO (elranatamab) : – dispose d'une AMM aux Etats-Unis dont le libellé est superposable à l'AMM européenne (14/08/2023) ; – est en cours d'évaluation en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, au Pays-Bas et au Royaume-Uni.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 13 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical a évolué :

- TECVAYLI (teclistamab) a été évalué par la Commission de la Transparence le 8 mars 2023² 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, octroyant un SMR important ainsi qu'une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Cependant, il est à noter l'impossibilité de placer ce traitement par rapport à ELREXFIO (elranatamab), tous deux développés concomitamment ;
- NEXPOVIO (sélinexor), disponible en accès compassionnel jusqu'au 12 avril 2023 (terminé), 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 et un SMR faible et une ASMR V ont été attribués à cette spécialité par la Commission de la Transparence dans cette indication le 12/05/2023³.
- CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) n'est plus disponible en France depuis le 31 mai 2023 suite à l'interruption de sa mise à disposition via le mécanisme d'accès précoce après la décision de l'industriel de retirer sa demande d'inscription sur les listes de remboursement
- ABECMA (idécabtagène vicleucel) a été évalué par la Commission de la Transparence le 21 juin 2023⁴ chez 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 de protéasome et un anticorps anti CD38, octroyant un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et les anticorps bispécifiques (teclistamab et elranatamab).
- et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement
- TALVEY (talquetamab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle le 22 août 2023 dans une indication similaire : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple récidivant et réfractaire qui ont reçu au moins trois traitements antérieurs, dont un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement ». Cette spécialité n'a pas été évaluée par la CT et n'est pas disponible dans le cadre d'un accès précoce en France.
-

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Dans le cadre de cette demande de renouvellement d'accès précoce, le laboratoire a déposé de nouvelles données relatives aux analyses de suivi de l'étude MagnetisMM-3 (gel de base du 14/03/2023 et du 11/09/2023) ainsi que deux nouvelles comparaisons indirectes.

² Avis de la HAS du 08/03/2023 relatif à TECVAYLI (teclistamab). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - TECVAYLI \(téclistamab\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/teclistamab-myelome-multiple)

³ Arrêt de la prise en charge de l'AAC de la spécialité NEXPOVIO : [ATU/RTU - Selinexor - ANSM \(sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/selinexor)

⁴ Avis de la HAS du 21/06/2023 relatif à ABECMA (idécabtagène vicleucel). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - ABECMA \(idécabtagène vicleucel\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/idecabtagene-vicleucel-myelome-multiple)

3.1.1 Etude de phase II (MagnetisMM-3)

Pour rappel, l'étude MagnetisMM-3 est une étude de phase II, non comparative, composée de deux cohortes indépendantes. Cette étude a été réalisée chez des patients 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.

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

3.1.1.1 Rappel de la précédente évaluation

« 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).

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

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 %).

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% (IC95% : [51,8 % ; 69,6 %]), dont 25 patients (21,4 %) ont eu une réponse complète.

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% (IC95% : [51,8 % ; 69,6 %]), dont 34 patients avec une réponse complète (27,6 %), et 34 une très bonne réponse partielle (27,6 %).

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} . »

3.1.1.2 Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement d'AP

Les nouvelles données présentées sont issues d'analyses actualisées (gel de base du 14/03/2023 et du 11/09/2023), chez les 123 patients dans l'indication concernée.

Les analyses de suivi conduisent à des résultats similaires, avec à la date du 14/03/2023 (durée médiane de suivi de 14,7 mois), 61,0 % de TRO dont 25 patients (21,4 %) en RC. A cette même date, 41 patients (33,3 %) étaient toujours sous traitement.

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

Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés à titre informatif :

- la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte (toujours non atteinte au gel de base du 11/09/2023) ;
- la médiane de la survie globale n'était pas atteinte (toujours non atteinte au gel de base du 11/09/2023).

A la date du gel de base du 11/09/2023, avec un suivi médian de 17,6 mois, seule la médiane de survie sans progression a été atteinte et était de 17,2 mois.

Résultats de tolérance

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 mars 2023, suivi de 14,7 mois).

A cette date, la durée médiane (min – max) d'exposition au traitement était de 5,6 mois (0,03 - 24,4) pour la cohorte A, et de 2,8 mois (0,03 – 16,2) pour la cohorte B. A noter que 58 (28,9 %) patients étaient encore sous traitement et 133 (71,1 %) ont arrêté le traitement dont 18 (9,6 %) décès.

La totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable sous traitement (EI) tous grades confondus, et qui étaient de grade 3 ou 4 chez 129 patients (69,0 %).

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient notamment un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (n = 110 ; 58,8 %), une anémie (n = 100 ; 53,5 %), une neutropénie (n = 84 ; 44,9 %), les diarrhées (n = 73 ; 39,0 %), une thrombopénie (n = 65 ; 34,8 %), une lymphopénie (n = 55 ; 29,4 %), la fatigue (n = 54 ; 28,9 %) et une diminution de l'appétit (n = 52 ; 27,8 %). Environ 20% des patients ont rapporté des nausées, de la fièvre, une hypokaliémie et de la toux.

Des EI graves ont été notés chez 138 patients (73,8 %), dont les plus fréquents (observés chez ≥ 2 % des participants) étaient les suivants : une pneumonie COVID-19 (12,8 %), SRC (12,3 %), une pneumonie (9,1 %), la progression de la maladie (5,3 %), une septicémie (4,8 %), une anémie (4,3 %), un COVID-19 (4,3 %), une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (3,7 %), un choc septique (3,7 %), une lésion rénale aiguë (3,2 %), un myélome plasmocytaire (3,2 %), une neutropénie fébrile (2,7 %), une infection des voies urinaires (2,7 %) et une bactériémie, une pneumonie bactérienne, une pyrexie et un test SARSCoV-2 positif (2,1 % chacun).

Au total, 40 patients (21,4 %) ont rapporté un EI ayant conduit à un arrêt du traitement (dont un choc septique [n=4], une pneumonie COVID-19 [n=3], un sepsis [n=2], une neutropénie [n=2] et une neurotoxicité ICANS [n=2])⁵.

En mars 2023, 90 patients étaient décédés dont 61 patients (32,6 %) des suites de la progression de la maladie et 6 patients (3,2 %) à la suite d'un EI.

Les EI d'intérêt particulier sont notamment :

- un SRC : il a concerné 110 patients (58,8 %) tout grade confondu ;

⁵ ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Il s'agit d'une complication spécifique la plus fréquente après réinjection de cellules CAR-T.

- une neurotoxicité de type ICANS : elle a concerné 8 patients (4,3 %).

3.1.2 Comparaisons indirectes

Depuis le précédent avis rendu, deux comparaisons indirectes ont été fournies par le laboratoire :

- plusieurs MAIC réalisées entre le groupe traité constitué des 123 patients de l'étude de phase II non comparative MagnetisMM-3 qui ont reçu elranatamab, et différents comparateurs dont notamment :
 - Teclistamab (TECVAYLI) : données agrégées des 165 patients de l'étude de phase I/II non comparative MajesTEC-1 ;
 - Traitement au choix du médecin⁶ : données agrégées de 248 malades de la cohorte européenne prospective et non interventionnelle LocoMMotion et de 177 malades de la cohorte américaine MAMMOTH.
- une étude de comparaison indirecte visait à comparer les résultats de ELREXFIO (elranatamab) issus de l'étude de phase II MagnetisMM-3 (123 patients) à ceux issus des traitements « standards » antérieurs d'une cohorte américaine COTA et FLATIRON.

Compte-tenu des limites méthodologiques majeures de ces comparaisons indirectes, notamment la non-prise en compte de certains facteurs pronostiques dans le modèle de score pour la pondération, l'absence d'harmonisation des cohortes (exemple MAJESTEC-1 vs MAGNETISMM-3 pour le stade de la maladie (Stade 1 : 30% vs 52% ; stade 2 : 37 % vs 35 % ; Stade 3 : 20 % vs 12 %)), l'absence de description du volume des données manquantes, des déséquilibres importants persistants avec la base de données FLATIRON sur 2 des 5 variables pourtant retenues comme pronostiques par le laboratoire, les limites des études de cohorte rétrospectives, dont un suivi non standardisé avec l'application de critères d'évaluation inhomogènes et des facteurs de confusion non mesurés, les résultats ne sont pas présentés.

Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les dernières conclusions de la Commission.

3.2 Données d'utilisation

3.2.1 Données relatives au PUT-RD

Le laboratoire a fourni les données recueillies pour 75 patients dans le cadre du PUT-RD sur la période du 22/05/2023 au 18/09/2023.

Nombre de patients concernés	– 75 fiches de demandes d'AP ont été reçues par le laboratoire : • 36 étaient déjà traités par elranatamab dans le cadre de l'AAC, • 39 étaient naïfs d'elranatamab. – 10 fiches de suivi ont été reçues ainsi que 3 fiches d'arrêts de traitement
Durée médiane d'exposition au traitement	– 3,4 mois • 11,4 mois pour les patients déjà traités par elranatamab dans le cadre de l'AAC, • 1,4 mois pour les patients naïfs d'elranatamab, • 0,92 mois pour les patients ayant arrêté le traitement.

⁶ Tels que BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (selinexor) en association à la dexaméthasone, ABECMA (idécabtagène vicleucel), CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le sexe, l'âge, la date de diagnostic du myélome, le type de myélome, le statut ECOG, le profil cytogénique, le statut extra médullaire de la maladie, le nombre et la nature des lignes de traitements antérieurs, les comorbidités du patient.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 75 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge médian (min – max) était de 73 ans (64 – 78 ans) dont 37 % avaient un âge supérieur ou égal à 75 ans, et un nombre équivalent d'hommes et de femmes (53 % contre 47 %). Le score ECOG était de 0 ou 1 pour 85 % des patients. Approximativement un tiers des patients (31 %) avaient une maladie extra médullaire, ainsi que 29 % présentaient des anomalies cytogéniques.

Concernant l'histoire de la maladie, la durée médiane entre le diagnostic et l'administration d'elranatamab était de 7,9 ans. Des comorbidités ont été observées chez 31 % des patients. De plus, la médiane de ligne de traitement reçue était de 5, tous les patients étaient triplement exposés (patients ayant reçu au moins 1 IMiD + 1 IP + 1 anti-CD38) et 95 % étaient triplement réfractaires (patients ayant reçu au moins 1 IMiD + 1 IP + 1 anti-CD38 et réfractaires à tous ces traitements). Soixante-treize pourcents des patients étaient penta exposés (patients ayant reçu au moins 2 IMiD + 2 IP + 1 anti-CD38). Enfin, 61 % des patients avaient reçu une autogreffe et 2 patients avaient reçu une allogreffe.

Au total, 40 centres ont remonté des données relatives à elranatamab dans le cadre de cet accès précoce, pour un total de 47 médecins participants.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient essentiellement l'administration de la spécialité. L'ensemble des praticiens ont suivi les recommandations posologiques présentées dans le PUT-RD.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

La durée médiane du traitement était de 3,4 mois (temps écoulé entre le début du traitement par elranatamab et l'arrêt du traitement ou le dernier contact). Les patients déjà traités par elranatamab dans le cadre de l'AAC (débuté le 3 juin 2022) ont eu une durée médiane de traitement de 11,4 mois, en revanche la durée médiane est de 1,4 mois pour ceux qui ont commencé elranatamab dans le cadre de l'AP (débuté le 22 mai 2022).

Pour les 3 patients qui ont arrêté le traitement, la raison principale était la progression de la maladie. Le délai médian d'arrêt du traitement pour ces patients était de 0,92 mois.

Enfin concernant les données de qualité de vie, seuls 4 patients ont rempli le questionnaire à l'inclusion, et parmi eux, seulement un patient a complété le questionnaire lors du suivi à 1 mois.

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par le laboratoire dans sa base de déclaration au cours de cette période.

Sur la période allant du 3 juin 2022 au 18 septembre 2023, 75 demandes d'accès précoce ont été reçues et acceptées. Sur la période considérée, 94 cas de pharmacovigilance (incluant 245 événements indésirables [EI]) considérés comme reliés au traitement ont été rapportés. Parmi eux, on note 80 cas graves tels que des anémie, cytopénie, éosinophilie, aplasie médullaire fébrile, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopénie, fibrillation auriculaire. De plus, 44 cas d'issue fatale ont été observés : 21 cas de cause inconnue, 15 cas de progression de la maladie, et 8 autres cas d'issue fatale (dont 2 EI considérés comme lié au traitement enregistré comme « Pneumonie à COVID-19, Surinfection bactérienne, Décompensation neurologique, Hématome sous-dural, Choc septique, Insuffisance cardiaque »).

4. Discussion

A la date du 18 septembre 2023, l'arrêt du traitement a été notifié pour 3 patients suite à la progression de la maladie (le délai médian d'arrêt du traitement a été de 0,92 mois). Il est à noter que la durée médiane de traitement des patients a été de 3,4 mois (11,4 mois pour les patients traités dans le cadre de l'AAC et 1,4 mois pour les patients sous AAP). Enfin aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié par le laboratoire dans sa base de déclaration au cours de la période évaluée.

Par ailleurs, les données actualisées de l'étude MagnetisMM-3 (gel de base du 14/03/2023 et du 11/09/2023) sont cohérentes avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence lors de la demande d'accès précoce pré-AMM¹. Les données relatives aux comparaisons indirectes ne sont pas retenues au regard de l'ensemble des limites méthodologiques décrites précédemment.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science sont de nature à modifier les conclusions précédentes :

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

Il existe désormais un traitement approprié. En effet, de nouvelles données d'efficacité relatives à un traitement par cellules CAR-T, le médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), attestant d'un meilleur niveau de démonstration (étude comparative de phase III) au même stade de la stratégie thérapeutique sont désormais disponibles. De plus il n'existe aucune donnée démontrant un avantage de ELREXFIO (elranatamab) par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel), en matière d'efficacité ou de tolérance, dans le périmètre considéré de l'indication sollicitée. En revanche, dans les situations d'inaccessibilité ou d'inéligibilité au médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), il n'y a pas de traitement approprié.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare, et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié chez les patients 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 pour les patients inéligibles ou n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T.

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 % (IC_{95%} : [53,7 % ; 69,8 %]) dans l'analyse principale, et de 61,0 % (IC_{95%} : [51,8 % ; 69,6 %]) dans l'analyse de suivi en date du 14/03/2023 avec 21,4 % (n = 25) des patients en réponse complète ;
- 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 ELREXFIO (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 14,7 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 ELREXFIO (elranatamab) par rapport aux CAR-T-cells ;
- l'impossibilité de placer ce traitement par rapport à TECVAYLI (teclistamab), tous deux développés concomitamment.

ELREXFIO (elranatamab), 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 d'ELREXFIO (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, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, 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 le renouvellement de l'accès précoce revient au collège de la HAS.

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

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

