
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce ELRANATAMAB PFIZER®

Rapport intermédiaire

1- Introduction

Elranatamab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T dirigé par l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) qui se lie au BCMA à la surface des plasmocytes, des plasmoblastes et des cellules de myélome multiple et à CD3-epsilon à la surface des lymphocytes T, entraînant la cytolyse sélective de ces cellules exprimant BCMA. 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.

ELRANATAMAB PFIZER® 40mg/ml, solution injectable est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) depuis le 3 juin 2022 et est disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM (AAP) depuis le 22 mai 2023.

Tous les patients traités dans le cadre de l'AAC bénéficiant encore d'elranatamab au moment du démarrage de l'AAP ont, sous réserve de satisfaire les critères d'éligibilité, intégré le dispositif de l'AAP.

ELRANATAMAB PFIZER® est indiqué 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).

Ce résumé de rapport présente les données recueillies au cours de la période du 22 mai 2023 (démarrage de l'AAP) au 18 septembre 2023 pour les données d'efficacité et du 03 juin 2022 (1^{ère} AAC octroyée) au 18 septembre 2023 pour les données de sécurité.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AAP

a. Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 22 mai 2023 et le 18 septembre 2023, 75 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues. Toutes les demandes ont été acceptées par le laboratoire pharmaceutique Pfizer. Trente-six patients (48%) étaient déjà traités par ELRANATAMAB PFIZER® dans le cadre de l'AAC au moment de la visite d'initiation dans l'AAP et 39 patients n'avaient encore jamais été traité par ELRANATAMAB PFIZER®.

Caractéristiques générales des patients

La médiane d'âge à l'inclusion était de 73 ans avec un minimum à 45 ans et un maximum à 85 ans. Il y avait une répartition similaire entre homme et femme (40 hommes et 35 femmes). Cinquante cinq

pourcent (41/75) des patients avaient un myélome de type IgG. Vingt neuf pourcent (22/75) des patients étaient porteurs de mutations à risque (Del 17p and t(4, 14)).

Caractéristiques de la pathologie

A l'inclusion, 85% des patients avaient un ECOG 0 ou 1. Les patients précédemment traités dans le cadre de l'AAC avaient un meilleurs ECOG à l'inclusion (94% ECOG 0 ou 1) que les patients ayant rejoint directement l'AAP (77% ECOG 0 ou 1).

La durée médiane entre le diagnostic de myélome et l'initiation d'ELRANATAMAB PFIZER® était de 7.9 ans.

Vingt et un pourcent (16/75) des patients inclus avaient au moins une comorbidité à l'inclusion.

Les patients avaient reçu en moyenne 5 traitements anticancéreux avant d'initier ELRANATAMAB PFIZER®. A l'inclusion dans l'AAP, la totalité des patients étaient considérés comme triple exposés (patients ayant reçu au moins 1 IMiD + 1 PI + 1 anti-CD38), 95% (58/61) des patients étaient considérés comme tripe réfractaires (patients ayant reçu au moins 1 IMiD + 1 PI + 1 anti-CD38 et étant réfractaires à ces traitements) et 73% (55/75) des patients étaient considérés comme penta exposés (patients ayant reçu au moins 2 IMiD + 2 PI + 1 anti-CD38). Soixante et un pourcent (46/75) des patients avaient reçu une autogreffe de moelle osseuse et deux patients ont reçu une allogreffe.

Centres et Médecins participants

Au cours de la période de référence, 40 centres ont participé au programme d'accès précoce. 75 patients ont été inclus par 47 médecins.

Raisons d'arrêt du traitement

Au 18 septembre 2023, 3 fiches d'arrêt ont été reçues. Pour ces 3 patients, la cause d'arrêt était la progression de la maladie.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les médecins qui ont initié et surveillé les patients traités par ELRANATAMAB PFIZER® dans le cadre de cet AAP se sont engagés à être expérimentés dans le traitement du myélome multiple. ELRANATAMAB PFIZER® a été prescrit majoritairement par des hématologues (87, n=65/75). ELRANATAMAB PFIZER® a été administré par des professionnels de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).

Les prescriptions envisagées ont été conforme au schéma posologique recommandé (doses, fréquences) présenté en tableau 1.

Tableau 1. Schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER

Schéma posologique	Semaine/Jour	Posologie	
Schéma d'escalade de dose ^{a,b}	Semaine 1 : jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	12 mg SC
	Semaine 1 : jour 4	Palier 2 de l'escalade de dose	32 mg SC
Schéma posologique hebdomadaire ^{a,c,d}	Semaine 2 – 24 : jour 1	Dose de traitement complète	76 mg SC une fois par semaine

Schéma posologique toutes les 2 semaines ^{d,e}	A partir de la semaine 25 : jour 1	Dose de traitement complète	76 mg SC une fois toutes les 2 semaines
---	------------------------------------	-----------------------------	---

Abréviations : SC = sous-cutanée

- a. Les traitements de prémédication doivent être administrés avant les 3 premières doses d'ELRANATAMAB PFIZER.
- b. Un minimum de 2 jours doit être maintenu entre la dose d'escalade 1 (12 mg) et la dose d'escalade 2 (32 mg).
- c. Un minimum de 3 jours doit être respecté entre la dose d'escalade 2 (32 mg) et la première dose complète de traitement (76 mg).
- d. Un minimum de 6 jours doit être maintenu entre les doses.
- e. Pour les patients qui ont obtenu une réponse.

c. Données d'efficacité

Au 18 septembre 2023, 75 fiches de demandes d'accès au traitement, 7 fiches d'initiation (les fiches d'initiation n'étaient demandées que pour les patients ayant initié ELRANATAMAB PFIZER® dans le cadre de l'AAP, n=39), 10 fiches de suivi et 3 fiches d'arrêt ont été reçues.

La durée médiane sous traitement (durée entre l'initiation d'ELRANATAMAB PFIZER® et l'arrêt du traitement ou le date du dernier contact) était de 3.4 mois. Les patients déjà traités par ELRANATAMAB PFIZER® dans le cadre de l'AAC (début de l'AAC le 3 juin 2022) avaient une durée médiane sous traitement de 11,4 mois contre 1.4 mois pour les patients ayant débuté ELRANATAMAB PFIZER® dans le cadre de l'AAP (début de l'AAP le 22 mai 2023).

Pour les 3 patients qui ont arrêté le traitement, la cause d'arrêt était la progression de la maladie. Le délai médian jusqu'à arrêt du traitement était de 0,92 mois.

d. Données de qualité de vie

Sur les 75 patients inclus dans l'AAP seuls 4 ont complété le questionnaire de qualité de vie à l'inclusion et parmi eux seulement 1 a complété un questionnaire de suivi à 1 mois. Les données de QoL ne sont donc pas exploitables à ce stade.

3- Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée, 94 cas de pharmacovigilance (incluant 245 EI) reliés au traitement par elranatamab ont été rapportés, dont 84 dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) et 10 dans le cadre de l'Autorisation d'Accès Précoce (AAP). Parmi eux, on note 80 cas graves dont 44 d'issue fatale.

Parmi les 245 EI rapportés (incluant 153 EI graves), on retrouve 60 EI attendus (33 EI graves et 27 EI non graves) versus 185 EI inattendus.

Les PT des EI graves inattendus (120) incluent notamment :

Anémie, Cytopénie, Eosinophilie, Aplasie médullaire fébrile, Neutropénie, Pancytopenie, Thrombocytopénie, Fibrillation auriculaire, Bradycardie, Insuffisance cardiaque, Extrasystoles, Infarctus du myocarde, Diarrhée, Asthénie, Décès, Détérioration de l'état de santé général, Inflammation au site d'injection, Plaque au site d'injection, Urticaire au site d'injection, Syndrome de défaillance multiviscérale, Fièvre, Cytolyse hépatique, Syndrome de relargage des cytokines, Hypersensibilité, Bactériémie, Infection à Campylobacter, COVID-19, Pneumonie à COVID-19, Réactivation d'une infection à Cytomegalovirus, Bactériémie liée à un dispositif, Infection liée à un dispositif, Encéphalite à Cytomegalovirus, Infection, Grippe, Méningite aseptique, Infection à Moraxella, Pneumonie, Pneumonie à Escherichia, Pneumonie streptococcique, Syndrome aigu post-COVID-19, Infection à Rhinovirus, Sepsis, Choc septique, Surinfection bactérienne, Chute, Fracture ouverte, Hématome sous-dural, Calcium sanguin augmenté, Saturation en oxygène diminuée, Déshydratation, Hypercalcémie, Hyperkaliémie, Malnutrition, Syndrome de lyse tumorale, Epilepsie, Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), Décompensation neurologique, Neuropathie périphérique, Neurotoxicité, Parkinsonisme, Trouble de la moelle épinière, Ralentissement psychomoteur, Insuffisance rénale, Atteinte rénale, Œdème aigu du poumon, Dyspnée, Pneumopathie

interstitielle, Détresse respiratoire, Rash cutanéomuqueux, Plaque cutanée, Eruption cutanée toxique, Choc.

Les PT des EI non graves inattendus (65) incluent par ailleurs :

Constipation, Gêne thoracique, Trouble de la marche, Détérioration de l'état de santé général, Inflammation, Douleur, Fièvre, COVID-19, Cystite, Infection, Pression artérielle diminuée, Saturation en oxygène diminuée, Qualité de vie diminuée, Troponine anormale, Hypoalbuminémie, Dorsalgie, Douleur osseuse, Spasmes musculaires, Raideur musculosquelettique, Ataxie, Trouble de l'attention, Dysgueusie, Trouble de la mémoire, Anxiété, Humeur dépressive, Dépression, Insomnie, Irritabilité, Trouble du sommeil, Tension, Toux, Troubles pulmonaires, Plaque cutanée, Perte d'autonomie personnelle dans les activités quotidiennes.

Sur la période considérée, 44 cas d'issue fatale provenant exclusivement de l'AAC ont été rapportés incluant 53 EI fatals. Les PT d'issue fatale incluent notamment :

Progression de la maladie cancéreuse (15), Décès (21), Autres (17) (Syndrome de relargage des cytokines (2), Syndrome de lyse tumorale, Hyperkaliémie (2), Insuffisance rénale, Pneumonie à Covid-19 (2), Surinfection bactérienne, Décompensation neurologique, Sepsis, Choc septique, Insuffisance cardiaque, Choc, Fièvre, Hématome sous-dural, Pneumonie).

Sur la période considérée, des effets indésirables ont nécessité :

une diminution de dose dans 6 cas,

un arrêt temporaire du traitement dans 14 cas,

un arrêt définitif du traitement dans 10 cas.

Les PT des EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement incluent :

Neutropénie (2), Thrombocytopénie, Inflammation au site d'injection, Plaque au site d'injection, Urticaire au site d'injection, Hypersensibilité, Syndrome de relargage des cytokines, Rash cutanéomuqueux, Plaque cutanée, Saturation en oxygène diminuée, Bradycardie, Dysgueusie, Progression de la maladie cancéreuse, Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) (2), Infection, Anémie, Pneumonie (2), Détérioration de l'état de santé général, COVID-19, Réactivation d'une infection à Cytomégalo virus, Calcium sanguin augmenté.

Sur la période considérée, un cas d'erreur médicamenteuse sans EI associé a été rapporté (dosage recommandé non respecté).

Aucun signal de sécurité n'a été identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAP durant la période considérée.

4- Données internationales de pharmacovigilance (hors France)

Sur la période considérée, 641 cas de pharmacovigilance (903 EI) reliés au traitement par elranatamab (PF-06863135) ont été rapportés, dont 609 cas graves incluant 71 cas d'issue fatale.

Cumulativement, 741 cas de pharmacovigilance (1019 EI) reliés à elranatamab (PF-06863135) ont été rapportés, dont 708 cas graves incluant 76 cas d'issue fatale.

Durant la période couverte par le DSUR n°4, soit du 27 Septembre 2021 au 26 Septembre 2022, elranatamab a fait l'objet d'une notification de rappel de lot pour l'étude C1071003, sur la base des résultats négatifs du test pyrogène sur les lapins. La Belgique, la France, l'Allemagne, la Pologne, l'Espagne et le Royaume-Uni ont fait partie des pays concernés.

5- Conclusion

Du 22 mai 2023 au 18 septembre 2023, 75 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce de ELRANATAMAB PFIZER ® afin d'être traités pour 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).

Du 03 juin 2022 au 18 septembre 2023, 94 cas de pharmacovigilance (incluant 245 EI) ont été rapportés en France, dont 80 cas graves incluant 44 cas d'issue fatale. Parmi les 245 effets rapportés, on note 153 EI graves dont 53 d'issue fatale.

Parmi les 44 cas fatals, on note 21 cas de décès de cause inconnue, 15 cas de progression de la maladie fatale, et 8 autres cas d'issue fatale, dont :

2 cas incluant des EI fatals considérés non reliés à Elranatamab (PT : Pneumonie, Sepsis)

3 cas incluant des EI fatals pour lesquels la causalité du notificateur n'a pas été renseignée (PT : Syndrome de relargage des cytokine, Syndrome de lyse tumorale, Insuffisance rénale, Hyperkaliémie, Choc, Fièvre, Pneumonie)

2 cas incluant des EI fatals considérés reliés à Elranatamab (PT : Pneumonie à COVID-19, Surinfection bactérienne, Décompensation neurologique, Hématome sous-dural, Choc septique, Insuffisance cardiaque).

Sur la période couverte par ce rapport, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Les données recueillies dans le cadre de l'AAP Elranatamab sur la période considérée ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice / risque de l'Elranatamab qui demeure favorable.