

## **Décision n° 2025.0123/DC/SEM du 15 mai 2025 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 15 mai 2025.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0035 du 2 février 2023 ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) le 7 décembre 2023 ;  
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2024.0080 du 21 mars 2024 ;  
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER PFE France reçue le 19 décembre 2024 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 3 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 9 janvier 2025 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 4 et 14 février 2025, les 3 et 5 mars 2025 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues les 6 et 17 février 2025, les 5 et 24 mars 2025 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 13 janvier 2025 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 avril 2025 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 21 mars 2024 à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) 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 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). » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

## 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 15 mai 2025.

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 23 avril 2025**

1

- 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

---

|            |                                                                                                 |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Environnement médical</b>                                                                    | <b>5</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Synthèse des nouvelles données</b>                                                           | <b>6</b>  |
| <b>3.1</b> | Nouvelles données cliniques                                                                     | 7         |
| <b>3.2</b> | Nouvelles données de tolérance                                                                  | 7         |
| <b>3.3</b> | Données d'utilisation (notamment PUT-RD)                                                        | 8         |
| <b>4.</b>  | <b>Discussion</b>                                                                               | <b>10</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                          | <b>10</b> |
| <b>5.1</b> | Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 11        |
| <b>5.2</b> | Absence de traitement approprié                                                                 | 11        |
| <b>5.3</b> | Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 11        |
| <b>5.4</b> | Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 11        |
| <b>5.5</b> | Recommandations                                                                                 | 12        |

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | elranatamab (L01FX32)<br>ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable<br>– Flacon de 1,1 mL contenant 44 mg d'elranatamab (CIP : 34009 550 983 0 0)<br>– Flacon de 1,9 mL contenant 76 mg d'elranatamab (CIP : 34009 550 983 1 7)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Laboratoire                                | PFIZER (Exploitant)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Indication concernée par l'évaluation      | <p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 02/02/2023<sup>1</sup> 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) ».</p> <p>Elle a été modifiée par la HAS dans son renouvellement d'autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 21 mars 2024<sup>2</sup> dans une autre indication, à savoir : « 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 <b>pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles</b>, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».</p> <p>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.</p> <p>En date du 24 avril 2024, la CT a rendu un avis favorable<sup>3</sup> au remboursement dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de 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 » (périmètre plus large), et lui a octroyé un SMR important ainsi qu'une ASMR V.</p> |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date initiale (procédure centralisée) : 07/12/2023</li> <li>– 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 juin 2027 (date limite de soumission auprès de l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle). Le laboratoire avait initialement indiqué que les résultats de cette étude étaient attendus pour décembre 2024, et a actualisé l'information dans son dossier de renouvellement en indiquant qu'ils seront finalement attendus <b>courant 2026</b>.</li> <li>– Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

<sup>1</sup> HAS. Décision du Collège relative à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) – Myélome multiple. 2 février 2023.

<sup>2</sup> HAS. Décision du Collège relative à la spécialité ELREXFIO (elranatamab) – Myélome multiple. 21 mars 2024.

<sup>3</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à ELREXFIO (elranatamab) – Myélome multiple. 24 avril 2024.

| Résumé du motif d'évaluation        | Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Conditions et statuts               | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament en réserve hospitalière (RH)</li> <li>– 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</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</li> </ul> <p><b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Statut PRIME de l'EMA (25/03/2021)</li> <li>– Accès compassionnel (03/06/2022) : 1ère indication « traitement des patients adultes présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins trois 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 ».</li> <li>– 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 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) ».</li> <li>– Accès précoce post-AMM (21/03/2024) 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 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) ».</li> </ul> |
| Posologie dans l'indication évaluée | <p>ELREXFIO (elranatamab) doit uniquement être administré par injection sous-cutanée et doit être administré par un professionnel de santé.</p> <p>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, rubrique 4.2 du RCP).</p> <p>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.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>ELREXFIO (elranatamab) doit être administré selon le schéma posologique d'escalade de doses du tableau 1 (rubrique 4.2 du RCP) afin de réduire l'incidence et la sévérité des syndromes de relargage des cytokines (SRC) et des ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). 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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>         | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                             | l'administration de chacune des 2 escalades de dose et il doit leur être demandé de rester à proximité d'un établissement de santé.<br>Pour plus de précision, se référer au RCP.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>        | 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.<br>Il est le deuxième représentant de cette classe pharmaco-thérapeutique.                                                                                                               |
| <b>Mécanisme d'action</b>                   | 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.                                                                                                       |
| <b>Informations au niveau international</b> | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité ELREXFIO (elranatamab) :<br>– dispose d'une AMM aux Etats-Unis dont le libellé est superposable à l'AMM européenne (14/08/2023) ;<br>– dispose d'une AMM au Royaume-Uni dont le libellé est superposable à l'AMM européenne (11/12/2024) ;<br>– est en cours d'évaluation en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, et au Pays-Bas. |
| <b>Evaluation par la Commission</b>         | – Calendrier d'évaluation<br>• Date de l'avis : 23 avril 2025.<br>– Contributions de parties prenantes : Non<br>– Expertise externe : Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 2. Environnement médical

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

- L'autorisation d'accès précoce de **TECVAYLI (teclistamab)** a été renouvelée par le Collège le 24 octobre 2024<sup>4</sup>, dans la même indication qu'ELREXFIO (elranatamab) à savoir « 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) ».
- **CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)** sera prochainement évalué par la Commission dans le périmètre de l'AMM, modifié en avril 2024, à savoir dans « le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».

<sup>4</sup> HAS. Décision du Collège relative à la spécialité TECVAYLI (teclistamab) - Myélome multiple. 24 octobre 2024.

- **ABECMA (idécabtagène vicleucel)** a été évalué par la Commission de la Transparence le 17 juillet 2024<sup>5</sup> dans le cadre d'une extension d'indication dans le « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux 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 », lui octroyant un SMR important ainsi qu'une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Cette spécialité a fait l'objet d'une inscription au Journal Officiel et n'est donc actuellement plus disponible dans le cadre de l'accès précoce.
- **TALVEY (talquetamab)** a été évalué par la Commission de la Transparence le 26 juin 2024<sup>6</sup> « 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 », lui octroyant un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. TALVEY (talquetamab) a fait l'objet d'un refus d'accès précoce post-AMM le 23 mai 2024<sup>7</sup> en raison notamment de la disponibilité d'alternatives thérapeutiques telles que TECVAYLI (teclistamab), ELREXFIO (elranatamab) et ABECMA (idecabtagene vicleucel) au même stade de la stratégie thérapeutique.
- **PEPAXTI (melphalan flufenamide)** a été évalué par la Commission de la Transparence le 12 février 2025<sup>8</sup> dans l'indication « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou depuis le dernier traitement. Pour les patients ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches, l'intervalle avant la progression doit être d'au moins 3 ans à compter de la greffe (voir la rubrique 4.4 du RCP) », et lui a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission souligne que les spécialités ELREXFIO (elranatamab) et TECVAYLI (teclistamab), anticorps bispécifiques, se situent au même stade de la stratégie thérapeutique. A ce titre, les comparateurs cliniquement pertinents d'ELREXFIO (elranatamab) et de TECVAYLI (teclistamab) sont identiques.

### 3. Synthèse des nouvelles données

A l'occasion de ce deuxième renouvellement, le laboratoire a déposé de nouvelles données issues de l'étude MagnetisMM-3, étude de phase II, multicentrique, non comparative, composée de deux cohortes indépendantes A et B, évaluant l'elranatamab en monothérapie par voie sous-cutanée chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), à un agent immunomodulateur (IMiD) et à un anticorps monoclonal anti-CD38, qui sont décrites plus bas.

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) - Myélome multiple. 17 juillet 2024.

<sup>6</sup> HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité TALVEY (talquetamab). 26 juin 2024.

<sup>7</sup> HAS. Décision n°2024.0137/DC/SEM du 23 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité TALVEY (talquetamab)

<sup>8</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PEPAXTI (melphalan flufénamide). 12 février 2025.

Ces nouvelles données consistent en une nouvelle analyse de suivi au gel de base du 26 mars 2024. La cohorte d'intérêt A a inclus 123 patients au total.

### 3.1 Nouvelles données cliniques

A la date du gel de base du 26 mars 2024, la durée médiane de suivi de l'étude MagnetisMM-3 était de 17,6 mois.

Dans la population totale traitée, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant a été maintenu à 61,0% (IC<sub>95%</sub> : [51,8% ; 69,6%]), dont 37,4 % (IC<sub>95%</sub> : [28,8 % ; 46,6 %]) de réponses complètes, et 56,1% (IC<sub>95%</sub> : [46,9% ; 65,0%]) de bonnes réponses partielles (VGPR), dans la cohorte A.

### 3.2 Nouvelles données de tolérance

A la nouvelle analyse de suivi, 23 patients (18,7%) sur les 123 patients initialement inclus dans la cohorte A étaient toujours sous traitement. Parmi les 100 patients (81,3%) ayant interrompu le traitement, la cause principale était la progression de la maladie pour 52 d'entre eux (42,3%), la survenue d'événement indésirable pour 25 patients (20,3%) et le retrait de consentement du patient pour 6 d'entre eux (4,9%).

Concernant les événements indésirables (EI) :

- 94 patients (76,4%) ont eu un EI grave, dont un EI de grade 3 ou 4 pour 89 patients (72,4%) et un EI de grade 5 pour 25 patients (20,3%) ;
  - **les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été d'ordre hématologique** dont neutropénie (n= 61, 49,6%), anémie (n= 46, 37,4%), lymphopénie (n= 31, 25,2%), thrombocytopénie (n= 29, 23,6%), **et infectieux** dont pneumonie à COVID-19 (n=16, 13,0%) ;
  - **les EI de grade 5 les plus fréquents** ont été la progression de la maladie (n=8, 6,5%), un choc septique (n= 3, 2,4%) et un syndrome de détresse respiratoire aigu (n=2, 1,6%) ;
- les EI tout grade confondu les plus fréquents ont été un SRC (syndrome de relargage des cytokines) majoritairement de bas grade (n= 71, 57,7%), une anémie (n= 60, 48,8%), une neutropénie (n= 61, 49,6%) et une diarrhée (n= 56, 45,5%) ;
- **25 patients (20,3%) ont eu un EI ayant mené au décès** : 7 patients (5,7%) pour cause de progression de la maladie et détérioration de l'état de santé physique général, 8 patients (6,5%) pour cause d'infection et 2 patients (1,6%) pour troubles cardiaques ;
- concernant les EI d'intérêt clinique à savoir les infections, elles ont concerné 87 patients de la cohorte (70,7 %) dont une pneumonie chez 22 patients (17,9%), une infection des voies aériennes supérieures chez 21 patients (17,1%), et une pneumonie à COVID-19 chez 18 patients (14,6%).

A noter qu'à l'analyse de suivi du 12/01/2023, 3,3% (6/183) des patients ont développé au moins un épisode d'ICANS dont un de grade 1, trois de grade 2 et deux de grade 3 (aucun grade 4 ou 5).

Ces données ne sont pas de nature à changer les conclusions initiales de la Commission. Le profil de tolérance est conforme à celui précédemment observé notamment concernant les SRC de bas grade et les syndromes de neurotoxicité associés aux cellules effectrices immunitaires (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

Il convient de souligner que **le laboratoire a informé la Commission de l'interruption d'inclusion d'un groupe de l'étude MagnetisMM-5**, étude confirmatoire de phase III randomisée évaluant

l'elranatamab en monothérapie et l'elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire. **L'inclusion du groupe B (elranatamab + daratumumab) a été interrompue à la suite d'une mesure urgente de sécurité notifiée à l'ANSM le 27 octobre 2023.** Cette décision fait suite à l'observation, basée sur les données du gel de base du 22 septembre 2023 (efficacité) et du 30 septembre 2023 (tolérance), d'une augmentation des décès au cours des cycles 1 à 3 par rapport au groupe C (daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone), principalement dus à des **infections graves, incluant une pneumonie**. La majorité de ces événements étaient liés à la COVID-19, avec une incidence importante en Chine, en Corée du Sud, en Pologne et en Turquie. Les patients ayant été traités pendant moins de 4 cycles ont pu basculer vers le groupe A (elranatamab en monothérapie), et ceux ayant été traités pendant au moins 4 cycles ont poursuivi leur traitement. Les patients des groupes A et C n'ont pas été impactés.

### 3.3 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période allant du 19 septembre 2023 au 16 octobre 2024.

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rappel de la population cible évaluée par la Commission</b>                               | La population cible de ELREXFIO (elranatamab) a été estimée à environ 1 300 patients par an (cf. avis de la Commission du 24 avril 2024 <sup>3</sup> ), dans une indication plus large que celle évaluée dans le cadre de l'accès précoce.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Nombre de patients ayant complétés</b>                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>– la fiche de demande : 232 fiches de demande ont été reçues dont 226 patients inclus, <ul style="list-style-type: none"><li>• 6 patients (3%) étaient déjà traités par elranatamab dans le cadre de l'AAC,</li><li>• 220 patients (97%) étaient naïfs d'elranatamab ;</li></ul></li><li>– la fiche d'initiation : 55 patients ont été exposés au traitement.</li></ul> 15 fiches de suivi ont été reçues ainsi que 18 fiches d'arrêts de traitement. |
| <b>Durée médiane d'exposition au traitement</b>                                              | <ul style="list-style-type: none"><li>– 5,14 mois</li><li>• 25,30 mois pour les patients déjà traités par elranatamab dans le cadre de l'AAC,</li><li>• 3,91 mois pour les patients naïfs d'elranatamab,</li><li>• 0,64 mois pour les patients ayant arrêté le traitement.</li></ul>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse</b> | Au 16 octobre 2024, 34 fiches d'arrêt ont été transmises par les professionnels de santé.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Sur la période cumulée depuis le début de l'accès précoce (période allant du 22 mai 2023 au 16 octobre 2024), 314 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues par le laboratoire, parmi lesquelles 301 ont été incluses.

#### Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période couverte par ce 2ème rapport, l'âge médian des patients inclus (n= 226) était de 73,4 ans (45,8 ; 90), 49,6% étaient des femmes (n= 112), 50,4% étaient des hommes (n= 114) et 83,6% des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que 23,4% des patients avaient une maladie extra-médullaire.

Le temps médian depuis le diagnostic était de 6,2 ans, tous les patients (sauf 1) étaient considérés comme triple exposés (patients ayant reçu au moins un IMiD, un anti-CD38 et un IP) et 95,8% des patients (160/167) comme triple réfractaires (patients ayant reçu au moins 1 IMiD + 1 PI + 1 anti-CD38 et étant réfractaires à ces traitements). Environ 63,3% des patients (143/226) étaient considérés comme penta exposés (patients ayant reçu au moins 2 IMiD + 2 PI + 1 anti-CD38) et 37,3% (53/142) comme penta réfractaire (patients ayant reçu au moins 2 IMiD + 2 PI + 1 anti-CD38 et étant réfractaires à ces traitements). Près de la moitié des patients (108/223) avaient reçu une autogreffe de moelle osseuse et deux patients avaient reçu une allogreffe.

La majorité des prescripteurs (96%, n= 258/290) étaient des hématologues.

### Conditions d'utilisation du médicament

Les prescriptions envisagées ont été conformes au schéma posologique recommandé (doses, fréquences).

L'administration a été faite par un personnel médical formé de manière adéquate pour gérer les réactions sévères, dont le SRC et les ICANS.

### Données d'efficacité dont la qualité de vie

Sur la période concernée, parmi les 18 fiches confirmant l'arrêt du traitement, 7 (38,9%) ont rapporté une progression de la maladie, 4 (22,2%) ont rapporté un décès, 4 (22,2%) ont concerné le souhait du patient, 1 (5,6%) un effet indésirable suspecté, et 1 (5,6%) une raison autre (« altération de l'état général »).

Sur les 226 patients inclus, 17 ont complété le questionnaire de qualité de vie à l'inclusion et, parmi eux, seulement 6 ont complété au moins une fiche de suivi avec évaluation de la qualité de vie. Les données de qualité de vie ne sont donc pas exploitables.

Au total, la durée médiane du traitement était de 9,1 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 24,1 mois, en revanche la durée médiane est de 4,37 mois pour ceux qui ont commencé elranatamab dans le cadre de l'AP (débuté le 22 mai 2023).

Sur la période cumulée (du 3 juin 2022 au 16 octobre 2024), pour les 34 patients qui ont rempli une fiche de fin de traitement, la cause principale d'arrêt était la progression de la maladie (n=19, 56%) d'entre eux, suivi du décès (n=6, 18%) et du souhait du patient (n=4, 12%). Le délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement était de 1,8 mois.

### Profil de tolérance

**Sur la période d'intérêt** allant du 19 septembre 2023 au 16 octobre 2024 :

- 170 effets indésirables (EI) ont été considérés liés au traitement par le laboratoire (incluant 77 EI graves), et 79 cas ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire. Parmi les 170 EI rapportés, on retrouve 91 EI inattendus et 79 EI considérés comme attendus (dont 40 EI graves) ;
- 26 cas ont conduit à un arrêt temporaire ou définitif de traitement : 11 cas ont conduit à un arrêt définitif (progression de la maladie (n=5)) et 15 cas ont conduit à un arrêt temporaire ;
- 4 cas ont conduit à une réduction de dose ;
- 6 cas d'usage « hors AMM » ont été notifiés : 3 cas d'utilisation hors AMM concernant notamment des fréquences d'administration du médicament non approuvées, 3 cas d'erreurs médicamenteuses, et 1 cas d'interaction médicamenteuse étant survenu également ;
- 52 cas graves d'EI ont été recensés dont 21 d'issue fatale principalement liés à la progression de la maladie cancéreuse (11), suivis du décès de cause inconnue (4), de la détérioration de l'état de santé général (2), d'une infection (2), et enfin, pour 10 patients, liés à une autre raison (COVID-19, rechute de la maladie, aspartate aminotransférase augmentée, alanine

aminotransférase augmentée, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, infection des voies urinaires, erreur sur le produit administré, hypercalcémie, embolie pulmonaire, ou ICANS).

**Sur la période cumulée** allant du 3 juin 2022 au 16 octobre 2024 :

- 350 effets indésirables (EI) ont été considérés liés au traitement par le laboratoire (incluant 224 EI graves), et 162 cas ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire. Parmi les 350 EI rapportés, on retrouve 238 EI inattendus et 112 EI considérés comme attendus (dont 69 EI graves) ;
- 129 cas graves d’EI ont été recensés dont 65 cas d’issue fatale, principalement liés à la progression de la maladie cancéreuse (26), suivis du décès (25), et, pour 30 patients, liés à d’autres raisons (syndrome de relargage des cytokines, de lyse tumorale, hyperkaliémie, insuffisance rénale et hypercalcémie (2), pneumonie à Covid-19 (2), surinfection bactérienne, décompensation neurologique, sepsis, hématome sous-dural, pneumonie, choc septique, insuffisance cardiaque, choc, fièvre, détérioration de l’état de santé général (2), COVID-19, embolie pulmonaire, infection (2), rechute de la maladie, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, lactate déshydrogénase augmentée, infection des voies urinaires, erreur sur le produit administré et ICANS) ;
- 49 cas ont conduit à un arrêt temporaire ou définitif de traitement : 21 cas ont conduit à un arrêt définitif (progression de la maladie (n=5)) et 28 cas ont conduit à un arrêt temporaire ;
- 7 cas ont conduit à une réduction de dose ;
- 8 cas d’usage « hors AMM » ont été notifiés : 3 cas d’utilisation hors AMM concernant notamment des fréquences d’administration du médicament non approuvées, 4 cas d’erreurs médicamenteuses, et 1 cas d’interaction médicamenteuse étant survenu également.

## 4. Discussion

Depuis l’examen de ELREXFIO (elranatamab) dans le cadre du droit commun effectué le 24 avril 2023<sup>3</sup>, il convient de rappeler que, selon les informations communiquées par le laboratoire, la mise à disposition prévisionnelle des premiers résultats de l’étude de phase III MagnetisMM-5 à la Commission, en vue d’une réévaluation de la spécialité, était initialement prévue pour fin 2024. Toutefois, les dernières informations transmises dans le cadre du renouvellement d’autorisation d’accès précoce indiquent une mise à disposition des premiers résultats exploitables issus de cette étude courant 2026. Par ailleurs dans cette étude, l’inclusion du groupe B (elranatamab + daratumumab) a été interrompue à la suite d’une mesure urgente de sécurité notifiée à l’ANSM le 27 octobre 2023. L’engagement de soumettre les données auprès de l’EMA reste inchangé, et maintenu à juin 2027.

## 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 rendu dans le cadre de la demande d’inscription sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités de ELREXFIO (elranatamab) dans l’indication concernée<sup>3</sup>.

**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 un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les données d'efficacité relatives au traitement par cellules CAR-T, à savoir le médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), attestent d'un meilleur niveau de démonstration (étude comparative de phase III) au même stade de la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, aucune donnée démontrant un avantage de ELREXFIO (elranatamab) par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'est disponible 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 aux médicaments à base de cellules CAR-T, notamment au médicament ABECMA (idecabtagene vicleucel), il n'existe pas de traitement approprié. Dans cette indication, le développement concomitant avec l'anticorps bispécifique TECVAYLI (teclistamab) ne permet pas de positionner ELREXFIO (elranatamab) par rapport à celui-ci.

## **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**

**Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée compte tenu :**

- du taux de réponse globale obtenue de 61,0 % (IC<sub>95%</sub> : [53,7 % ; 69,8 %]) dans l'analyse principale et maintenu dans la nouvelle analyse de suivi du 26/03/2024 (IC<sub>95%</sub> : [51,8 % ; 69,6 %]), avec 37,4 % (IC<sub>95%</sub> : [28,8 % ; 46,6 %]) des patients en réponse complète dans cette nouvelle analyse ;
- 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), désormais disponibles pour l'ensemble des patients suite à l'inscription au Journal Officiel de la spécialité ABECMA (idécabtagène vicleucel), mais auxquelles certains patients n'ont pas accès ou leur sont inéligibles ;

#### et malgré :

- les 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 ;
- les données de comparaisons indirectes fournies par le laboratoire et rapportées dans l'avis d'inscription de ELREXFIO (elranatamab) du 24/04/2024<sup>3</sup>, non retenues du fait de faiblesses méthodologiques majeures, ne permettant pas de tirer de conclusion sur la quantité d'effet relative du traitement par rapport aux CAR-T-cells ou à TECVAYLI (teclistamab) ;
- l'impossibilité en conséquence de placer ce traitement par rapport à TECVAYLI (teclistamab), tous deux développés concomitamment ;
- un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de re-largage 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 17,6 mois environ, rendant encore incertain le maintien de la réponse au traitement à plus long terme.

ELREXFIO (elranatamab), est toujours 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 ;
- il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

## 5.5 Recommandations

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de 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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.