

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

elotuzumab

**EMPLICITI 300 mg et 400 mg,****poudre pour solution à diluer pour perfusion****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023**→ **Myélome multiple**→ **Secteur : Hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

**Quel progrès ?**

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

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

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

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

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

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

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

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

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

L'association EMLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone (E-Pd) est un traitement du myélome multiple (MM), chez les adultes en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le légalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Néanmoins, la Commission souhaite attirer l'attention sur le dépôt tardif de la demande de remboursement d'EMLICITI (elotuzumab) et sur l'évolution de la stratégie de traitement du myélome multiple à des lignes antérieures de traitement. Par conséquent, la transposabilité des résultats de

l'étude ELOQUENT-3 à la stratégie actuelle n'est pas garantie et la place d'EMPLICITI (elotuzumab) est difficile à déterminer. La Commission souligne également qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'association E-Pd après un traitement par DARZALEX (daratumumab), qui est recommandé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

Enfin, la place du protocole E-Pd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne n'est pas connue.

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Motif de l'examen</b>                     | Extension d'indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Indication concernée</b>                  | EMPLICITI (elotuzumab) est indiqué en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>SMR</b>                                   | FAIBLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ASMR</b>                                  | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>des données de l'étude de phase II, ELOQUENT-3, ayant suggéré une différence de +5,6 mois en médiane de survie sans progression de l'association EMPLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone, comparateur cliniquement pertinent à la date de la réalisation de l'étude,</li> </ul> <p>mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le faible niveau de preuve de ces données issues d'une étude de phase II avec un risque alpha élevé de 20 %, qui s'apparente à une preuve du concept et qui doit être confirmée par une étude de phase III,</li> <li>la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique actuelle qui ne peut être garantie, compte-tenu du dépôt tardif de la demande de remboursement (AMM de 2019) et l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée de nouveaux médicaments, ainsi que l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) à des lignes de traitement plus précoces. De plus, l'association pomalidomide et dexaméthasone considérée comme comparateur pertinent lors de la réalisation de l'étude ELOQUENT-3, n'est plus considérée comme un traitement de choix en 3<sup>ème</sup> ligne et plus,</li> <li>le profil de tolérance marqué par la survenue d'infections graves (41,7 % versus 27,3 %),</li> <li>l'absence de données robustes sur la qualité de vie,</li> </ul> <p><b>la Commission de la Transparence considère que EMPLICITI (elotuzumab) en association à pomalidomide et dexaméthasone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone.</b></p> |
| <b>ISP</b>                                   | EMPLICITI (elotuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>L'association EMPLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone (E-Pd) est un traitement du myélome multiple (MM), chez les adultes en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.</p> <p>Néanmoins, la Commission souhaite attirer l'attention sur le dépôt tardif de la demande de remboursement d'EMPLICITI (elotuzumab) et sur l'évolution de la stratégie de traitement du myélome multiple à des lignes antérieures de traitement. Par conséquent, la transposabilité des résultats de l'étude ELOQUENT-3 à la stratégie actuelle n'est pas garantie et la place</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

d'EMPLICITI (elotuzumab) est difficile à déterminer. La Commission souligne également qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'association E-Pd après un traitement par DARZALEX (daratumumab), qui est recommandé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

Enfin, la place du protocole E-Pd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne n'est pas connue.

#### Population cible

La population cible d'EMPLICITI (elotuzumab) dans cette indication **serait au maximum de 1 800 patients par an.**

# Sommaire

---

|            |                                                                      |           |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                      | <b>7</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Indications de l'AMM</b>                                          | <b>7</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Posologie</b>                                                     | <b>7</b>  |
| <b>4.</b>  | <b>Besoin médical</b>                                                | <b>9</b>  |
| <b>5.</b>  | <b>Comparateurs cliniquement pertinents</b>                          | <b>11</b> |
| <b>5.1</b> | Médicaments                                                          | 11        |
| <b>5.2</b> | Comparateurs non médicamenteux                                       | 14        |
| <b>6.</b>  | <b>Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b> | <b>14</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Analyse des données disponibles</b>                               | <b>14</b> |
| <b>7.1</b> | Efficacité                                                           | 15        |
| <b>7.2</b> | Qualité de vie                                                       | 26        |
| <b>7.3</b> | Tolérance                                                            | 26        |
| <b>7.4</b> | Résumé & discussion                                                  | 29        |
| <b>7.5</b> | Programme d'études                                                   | 31        |
| <b>8.</b>  | <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>                         | <b>32</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Conclusions de la Commission</b>                                  | <b>33</b> |
| <b>9.1</b> | Service Médical Rendu                                                | 33        |
| <b>9.2</b> | Amélioration du Service Médical Rendu                                | 34        |
| <b>9.3</b> | Population cible                                                     | 35        |
| <b>10.</b> | <b>Autres Recommandations de la Commission</b>                       | <b>35</b> |
| <b>11.</b> | <b>Informations administratives et réglementaires</b>                | <b>36</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'EMPLICITI (élotuzumab) 300 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'extension d'indication suivante : « **en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement** ».

EMPLICITI (elotuzumab) dispose de cette extension d'indication depuis le 23 août 2019 (procédure centralisée). Il dispose également depuis le 11 mai 2016 d'une AMM « en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

EMPLICITI (élotuzumab) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1, est le premier représentant de la classe des anticorps monoclonaux ciblant spécifiquement la protéine SLAMF7 (*signaling lymphocyte activation molecule family member 7*), exprimé en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple.

## 2. Indications de l'AMM

« EMLICITI est indiqué en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.

**EMPLICITI est indiqué en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. »**

## 3. Posologie

« Le traitement par élotuzumab doit être instauré et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement du myélome multiple.

*Prémédication pour la prévention des réactions liées à la perfusion (RLPs)*

Les patients doivent recevoir les prémédications suivantes 45-90 minutes avant la perfusion d'Emplaciti (voir rubrique 4.4) :

- Dexaméthasone 8 mg par voie intraveineuse
- Antagoniste H1 : diphenhydramine (25-50 mg par voie orale ou par voie intraveineuse) ou un antagoniste H1 équivalent.
- Antagoniste H2 : ranitidine (50 mg par voie intraveineuse ou 150 mg par voie orale) ou un antagoniste H2 équivalent.
- Paracétamol (650-1000 mg par voie orale).

*Prise en charge de la RLP*

Si une RLP de Grade  $\geq 2$  se produit pendant l'administration d'Emplaciti, la perfusion doit être interrompue. Dès la résolution à un Grade  $\leq 1$ , Emplaciti doit être repris à un débit de 0,5 mL/min et peut être augmenté graduellement de 0,5 mL/min toutes les 30 minutes tant que la tolérance du patient le permet

jusqu'au débit auquel s'était produit la RLP. S'il n'y a pas de réapparition de la RLP, l'augmentation peut être poursuivie (voir Tableaux 3 et 4 du RCP).

Chez les patients présentant une RLP, les signes vitaux doivent être surveillés toutes les 30 minutes pendant 2 heures après la fin de la perfusion d'Empliciti. Si la RLP se reproduit, la perfusion d'Empliciti doit être arrêtée et ne pas être reprise le même jour (voir rubrique 4.4 du RCP). Les RLPs très sévères (Grade  $\geq 3$ ) peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement par Empliciti et un traitement d'urgence.

[...]

#### *Posologie d'administration en association au pomalidomide et à la dexaméthasone*

La durée de chaque cycle de traitement est de 28 jours, consultez le Tableau 2 du RCP pour voir le schéma posologique.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

**La dose recommandée d'Empliciti est de 10 mg/kg poids corporel (pc) administrée par voie intraveineuse chaque semaine aux jours 1, 8, 15 et 22 pour les deux premiers cycles de traitement, puis de 20 mg/kg pc administrés le jour 1 de chaque cycle de traitement par la suite.**

La dose recommandée de pomalidomide est de 4 mg une fois par jour par voie orale aux jours 1 à 21 des cycles répétés de 28 jours, et au moins 2 heures après la perfusion d'Empliciti quand ils sont administrés le même jour.

#### *Administration de dexaméthasone chez les adultes âgés de $\leq 75$ ans et de $> 75$ ans :*

- Les jours auxquels Empliciti est administré, pour les patients âgés de  $\leq 75$  ans, la dexaméthasone doit être prise à la dose de 28 mg par voie orale entre 3 et 24 heures avant Empliciti, plus 8 mg par voie intraveineuse entre 45 et 90 minutes avant Empliciti et, pour les patients âgés de  $> 75$  ans, la dexaméthasone doit être prise à la dose de 8 mg par voie orale entre 3 et 24 heures avant Empliciti plus 8 mg par voie intraveineuse entre 45 et 90 minutes avant Empliciti.
- Les jours auxquels Empliciti n'est pas administré mais une dose de dexaméthasone est planifiée (Jours 8, 15 et 22 du cycle 3 et de tous les cycles suivants), la dexaméthasone doit être prise à la dose de 40 mg par voie orale chez les patients âgés de  $\leq 75$  ans et de 20 mg par voie orale chez les patients âgés de  $> 75$  ans.

**Tableau 1 : Schéma posologique recommandé pour EMPLICITI en association au pomalidomide et à la dexaméthasone**

| Cycle                                           | Cycles 1 & 2 (de 28 jours) |    |    |    | Cycles 3 et + (de 28 jours) |    |    |    |
|-------------------------------------------------|----------------------------|----|----|----|-----------------------------|----|----|----|
| Jour du cycle                                   | 1                          | 8  | 15 | 22 | 1                           | 8  | 15 | 22 |
| Prémédication                                   | ✓                          | ✓  | ✓  | ✓  | ✓                           |    |    |    |
| EMPLICITI (mg/kg pc) par voie intraveineuse     | 10                         | 10 | 10 | 10 | 20                          |    |    |    |
| Pomalidomide (4 mg) par voie orale              | Jours 1 à 21               |    |    |    | Jours 1 à 21                |    |    |    |
| Dexaméthasone (mg) par voie intraveineuse       | 8                          | 8  | 8  | 8  | 8                           |    |    |    |
| Dexaméthasone (mg) par voie orale $\leq 75$ ans | 28                         | 28 | 28 | 28 | 28                          | 40 | 40 | 40 |
| Dexaméthasone (mg) par voie orale $> 75$ ans    | 8                          | 8  | 8  | 8  | 8                           | 20 | 20 | 20 |
| Jour du cycle                                   | 1                          | 8  | 15 | 22 | 1                           | 8  | 15 | 22 |

[...]

## 4. Besoin médical

Le myélome multiple est une hémopathie maligne rare, due à la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral dans la moelle osseuse hématopoïétique qui est à l'origine de la sécrétion en quantité importante d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale ou d'un fragment d'Ig monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99 % des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS). L'évolution d'une MGUS vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Le diagnostic est posé sur la présence de deux critères : Ig monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration, et plasmocytose médullaire  $\geq 10$  %, et confirmé à l'aide d'un myélogramme par ponction médullaire, qui permet de détecter l'infiltration plasmocytaire quantitativement et qualitativement anormale. Un bilan d'imagerie est nécessaire pour évaluer l'atteinte osseuse. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans<sup>1</sup>.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018<sup>2</sup>.

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose)<sup>3</sup> nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités<sup>4</sup>.

Chez les patients symptomatiques, le 1<sup>er</sup> traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>er</sup> traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>5</sup>.

En cas de rechute ou de progression après un 1<sup>er</sup> traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone<sup>4</sup>.

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

1 HAS. Guide ALD du myélome multiple. Décembre 2010

2 Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=my%C3%A9lome> (consulté le 15/11/2022)

3 Ces atteintes organiques correspondent aux critères CRAB (classification internationale du myélome multiple) : hypercalcémie  $>2,75$  mmol/L (110 mg/L) ou 0,25 mmol/L au-dessus des valeurs normales ; insuffisance rénale : créatininémie  $>173$  mmol/L ( $>20$  mg/L) ; anémie : hémoglobine  $<10$ g/dL ou au moins 2g/dL en-dessous de la limite inférieure de la normale ; lésions osseuses lytiques ou ostéopénie et fractures compressives (définie avec l'imagerie).

4 Dimopoulos MA, Moreau P et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32: 309-322.

5 DARZALEX – Avis de la CT du 22/04/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18404\\_DARZALEX\\_1eL\\_non\\_eligibles\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18404.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18404_DARZALEX_1eL_non_eligibles_PIC_REEV_AvisDef_CT18404.pdf) et [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18461\\_DARZALEX\\_1eL\\_eligibles\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18461.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18461_DARZALEX_1eL_eligibles_PIC_INS_AvisDef_CT18461.pdf) (dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone).

l'utilisation plus précoce d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1<sup>er</sup> traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association au pomalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP<sup>6</sup>.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire<sup>7</sup>.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM chez les patients en rechute et réfractaire après au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus, et que sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes<sup>8</sup>.

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

**Malgré ces options thérapeutiques, le myélome reste une maladie incurable. Au regard des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, le besoin est partiellement couvert. Il subsiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

<sup>6</sup> SARCLISA – Avis de la CT du 18/11/2020. Disponible en ligne : [https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779\\_SARCLISA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18779.pdf](https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf)

<sup>7</sup> BLENREP – Avis de la CT du 16/12/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835\\_BLENREP\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18835.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf)

<sup>8</sup> ABECMA – Avis de la CT du 15/12/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358\\_ABECMA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19358.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf) (consulté le 28/01/2022)

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'EMPLICITI (elotuzumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

### 5.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br>Laboratoire                | CPT* identique | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Date de l'avis              | SMR                   | ASMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Prise en charge |
|--------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Après au moins deux traitements antérieurs |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 |
| DARZALEX (daratumumab)<br>Janssen-Cilag    | Non            | DARZALEX est indiqué en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaire au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement (concerne uniquement DARZALEX 1800 mg par voie sous-cutanée) | 20/10/2021<br>(Extension)   | Important (pas d'ISP) | DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd), apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole Pd) dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.<br><br>En l'absence de comparaison aux comparateurs cliniquement pertinents utilisés en 2ème ligne de traitement, la Commission considère que DARZALEX (daratumumab) en association à IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone (protocole DPd) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu un traitement antérieur incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome et qui sont réfractaire au lénalidomide. |                 |
|                                            |                | En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 22/11/2017<br>(Inscription) | Important             | N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Oui             |

|                                                              |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
|--------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                                              |     | incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.                                                                                                                                                                                                    |                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| <b>IMNOVID (pomalidomide)</b><br><b>Celgene</b>              | Non | En association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.                                   | 19/02/2020<br>(Rééval.)     | Important | N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge.                                                                                                                                                                                                                                      | Oui      |
| <b>FARYDAK (panobinostat)</b><br><b>Novartis Pharma</b>      | Non | En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur.                                                        | 13/04/2016<br>(Inscription) | Modéré    | En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur incluant du bortézomib et un agent immunomodulateur. | Non      |
| <b>SARCLISA (isatuximab)</b><br><b>Sanofi-Aventis France</b> | Non | En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. | 18/11/2020<br>(Inscription) | Important | Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association IMNOVID (pomalidomide) plus dexaméthasone.                                                                                                                                                                                                            | En cours |
| <b>Après au moins trois traitements antérieurs</b>           |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                             |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |
| <b>ABECMA (idecabtagene vicleucel)</b><br><b>Celgene</b>     | Non | 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                                                                                                                                      | 15/12/2021<br>(Inscription) | Important | N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.                                                                                                                                                                                                                                                   | Oui**    |

|                                                                 |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |           |                                                                                         |        |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                                                                 |     | de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.                                                                                                                                                                                                          |                          |           |                                                                                         |        |
| Après au moins quatre traitements antérieurs                    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |           |                                                                                         |        |
| <b>BLENREP (belantamab mafodotin)</b><br><b>Glaxosmithkline</b> | Non | Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. | 16/12/2020 (Inscription) | Important | N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge. | Oui*** |

\*classe pharmaco-thérapeutique, \*\* ABECMA dispose également d'un accès précoce post-AMM, \*\*\* suite à la non-inscription de BLENREP (belantamab mafodotin) sur la liste en sus, le laboratoire a décidé d'arrêter la mise à disposition du médicament aux nouveaux patients à compter du 1er octobre 2021, et d'assurer la continuité de traitement pour les patients déjà traités

NEXPOVIO (sélinexor) a obtenu une AMM conditionnelle depuis le 26/03/2021 (maintien de l'AMM dans la décision de la Commission Européenne du 18/07/2022), en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement. Cette spécialité n'a toutefois pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée dans cette indication.

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs et TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM conditionnelle dans cette indication. Ces spécialités sont en cours d'évaluation par la Commission. Elles sont considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents sous réserve des conclusions de la Commission.

A noter que DARZALEX (daratumumab) n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude d'EMPLICITI (elotuzumab) [première AMM européenne de DARZALEX (daratumumab) en monothérapie en mai 2016 et l'inclusion dans l'étude ELOQUENT-3 a débuté en mars 2016], de même que la spécialité SARCLISA (isatuximab) [AMM européenne en 2020], compte-tenu d'un développement concomitant. Il n'est pas attendu de données comparatives directes à ces protocoles dans le présent dossier.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EMPLICITI (elotuzumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que NEXPOVIO (sélinexor), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), TECVAYLI (teclistamab) et l'autogreffe de cellules souches chez les patients éligibles.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

La spécialité EMLICITI dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication: « *EMLICITI is a SLAMF7-directed immunostimulatory antibody indicated in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor* ». Le libellé de l'AMM ne précise pas que les patients concernés sont les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et qui ont progressé lors du dernier traitement.

### → Prise en charge

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

| Pays        | Prise en charge  |                                               |
|-------------|------------------|-----------------------------------------------|
|             | Oui/Non/En cours | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | Non              | -                                             |
| Allemagne   | Oui              | Celle de l'AMM                                |
| Pays-Bas    | Oui              | Celle de l'AMM                                |
| Belgique    | Non              | -                                             |
| Espagne     | Non              | -                                             |
| Italie      | Oui              | Celle de l'AMM                                |

## 7. Analyse des données disponibles

- La demande de remboursement dans l'extension d'indication d'EMPLICITI (elotuzumab) repose sur l'étude ELOQUENT-3 (CA204125), étude de phase II, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles, dont l'objectif principal était de comparer la survie sans progression d'EMPLICITI (elotuzumab) associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (E-Pd) versus l'association pomalidomide + dexaméthasone (Pd), chez des patients ayant un myélome multiple réfractaire et/ou en rechute ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne).

## 7.1 Efficacité

### 7.1.1 Étude ELOQUENT-3

| Référence                       | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------|
| Clinicaltrials.gov              | N° d'enregistrement : NCT02654132                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Objectif principal de l'étude   | Démontrer la supériorité de la triple association élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone (E-Pd) par rapport à pomalidomide + dexaméthasone (Pd), en termes de survie sans progression, chez des patients ayant un myélome multiple (MM) réfractaire et/ou en rechute et ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Type de l'étude                 | <p>Etude de phase II, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert et en 2 groupes parallèles.</p> <p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le nombre de ligne de traitements antérieurs (2-3 vs. <math>\geq 4</math>),</li> <li>– le stade de la maladie à l'initiation de l'étude selon la classification ISS (international staging system) (I-II vs. III).</li> </ul> <p>La définition du stade ISS9 était la suivante :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stade</th><th>Critère</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stade I</td><td><math>\beta 2</math>-microglobuline sérique &lt; 3,5 mg/L<br/>Albumine sérique <math>\geq 3,5</math> g</td></tr> <tr> <td>Stade II</td><td><math>\beta 2</math>-microglobuline sérique &lt; 3,5 mg/L mais albumine sérique &lt; 3,5 g/dL OU <math>\beta 2</math>-microglobuline comprise entre [3,5 ; 5,5] mg/L quelle que soit le taux d'albumine</td></tr> <tr> <td>Stade III</td><td><math>\beta 2</math>-microglobuline <math>\geq 5,5</math> mg/L</td></tr> </tbody> </table> | Stade | Critère | Stade I | $\beta 2$ -microglobuline sérique < 3,5 mg/L<br>Albumine sérique $\geq 3,5$ g | Stade II | $\beta 2$ -microglobuline sérique < 3,5 mg/L mais albumine sérique < 3,5 g/dL OU $\beta 2$ -microglobuline comprise entre [3,5 ; 5,5] mg/L quelle que soit le taux d'albumine | Stade III | $\beta 2$ -microglobuline $\geq 5,5$ mg/L |
| Stade                           | Critère                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Stade I                         | $\beta 2$ -microglobuline sérique < 3,5 mg/L<br>Albumine sérique $\geq 3,5$ g                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Stade II                        | $\beta 2$ -microglobuline sérique < 3,5 mg/L mais albumine sérique < 3,5 g/dL OU $\beta 2$ -microglobuline comprise entre [3,5 ; 5,5] mg/L quelle que soit le taux d'albumine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Stade III                       | $\beta 2$ -microglobuline $\geq 5,5$ mg/L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Date et durée de l'étude        | <p>Dates de recrutement (1ère patient inclus – dernière visite du dernier patient inclus) : 18 mars 2016 – 17 janvier 2018.</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 février 2018 (survie sans progression) et 22 février 2021 (analyse finale de la survie globale).</p> <p>Étude conduite dans 43 centres dans 11 pays (dont 3 centres français ayant inclus 16 patients dont 13 ont été randomisés).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients âgés de 18 ans ou plus ;</li> <li>– Myélome multiple en rechute ou réfractaire ;</li> <li>– Patients ayant reçu <math>\geq 2</math> lignes de traitement antérieurs incluant au moins 2 cycles consécutifs de lénalidomide et un inhibiteur du protéasome seul ou en association ;</li> <li>– Patients réfractaires au dernier traitement reçu (ex : progression <math>\leq 60</math> jours de traitement)</li> <li>– Échec à un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide, défini comme suit : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réfractaire à un inhibiteur du protéasome et au lénalidomide, et au dernier traitement reçu ;</li> <li>• En rechute et réfractaire : patients ayant obtenu au moins une réponse partielle au traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome ou par</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                |       |         |         |                                                                               |          |                                                                                                                                                                               |           |                                           |

| Référence                            | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | <p>le lénalidomide, ou les deux, mais ayant progressé dans les 6 mois, ET réfractaires à leur dernier traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie mesurable avec au moins un des éléments suivants : IgG, IgA ou IgM protéine M sérique <math>\geq 0,5</math> g/dL, protéine M urinaire <math>\geq 200</math> mg sécrétée dans une collecte d'échantillon sur 24 heures ou chaîne légère libre (Free Light Chain) sérique <math>\geq 100</math> mg/L ;</li> <li>– ECOG <math>\leq 2</math>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patients ayant un plasmocytome solitaire osseux ou extramédullaire comme seule preuve de dyscrasie plasmocytaire ;</li> <li>– Patients ayant une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), myélome multiple indolent, amylose, macroglobulinémie de Waldenström, ou syndrome de POEMS (dyscrasie plasmocytaire avec polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale [protéine M] et modifications cutanées) ;</li> <li>– Patients ayant une leucémie à plasmocytes active (définie par 20% de leucocytes dans le sang périphérique composé de cellules plasmatiques/CD138+ ou un compte absolu de plasmocytes <math>2 \times 10^9/L</math>) ;</li> <li>– Patients ayant une maladie cardiovasculaire ou pulmonaire non contrôlée ou grave ;</li> <li>– Neuropathie périphérique de grade <math>\geq 2</math> (NCI CTCAE v3.0) ;</li> <li>– Tumeur maligne ancienne ou active à l'exception des cancers de la peau basocellulaire ou épidermoïde correctement traités et des cancers en rémission <math>\geq 3</math> ans ;</li> <li>– Antécédents de traitement par pomalidomide ou elotuzumab ;</li> <li>– Antécédents de traitement anti-myélome dans les 14 jours précédant la première dose du médicament à l'étude, OU utilisation de tout traitement médicamenteux expérimental ou plasmaphérèse dans les 28 jours (ou 5 demi-vies) ;</li> <li>– Antécédents de traitement par melphalan ou par anticorps monoclonaux dans les 6 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude ;</li> <li>– Antécédent de greffe de cellules souches autologue (auto-GCSH) dans les 12 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude ;</li> <li>– Antécédent de greffe de cellules souches allogénique (allo-GCSH) ou de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) dans les 12 mois précédents et prise d'immunosuppresseur topique ou systémique pour le traitement de la GvHD ;</li> <li>– Traitement par corticoïdes dans les 3 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude, sauf si <math>\leq 10</math> mg/j de prednisone ou équivalent, ou voie d'administration conduisant à une absorption systémique faible ou nulle (topique, inhalation), ou courte durée (<math>\leq 4</math> jours) de dexaméthasone ou équivalent utilisé en urgence.</li> </ul> |
| Schéma de l'étude                    | <p>L'étude comportait 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une phase de sélection ;</li> <li>– une phase de traitement au cours de laquelle les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir la triple association elotuzumab +</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Référence           | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <p>pomalidomide + dexaméthasone ou pomalidomide + dexaméthasone (cycles de 28 jours). L'évaluation de la tumeur était réalisée toutes les 4 semaines ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une phase de suivi au cours de laquelle les patients étaient évalués toutes les 4 semaines pour le suivi de la réponse jusqu'à progression de la maladie, puis au moins toutes les 12 semaines pour le suivi de la survie.</li> </ul> <p><b>Figure 1 : Schéma de l'étude ELOQUENT-3 (cycle de 28 j)</b></p> <p>a : pour les patients ≤ 75 ans ; b : pour les patients &gt; 75 ans<br/>PO : per os ; IV : intraveineux</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Traitements étudiés | <p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <p><b>Groupe elotuzumab (E-Pd) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elotuzumab : 10 mg/kg, en perfusion IV, administré toutes les semaines pour le 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> cycles (aux J1, 8, 15, et 22) ; et administré au J1 pour le 3<sup>ème</sup> cycle et plus,</li> <li>– Pomalidomide : 4 mg, administré par voie orale tous les jours de J1 à J21 de chaque cycle, au moins 2 heures après la dose d'élotuzumab,</li> <li>– Dexaméthasone : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour les patients ≤ 75 ans : 40 mg, administrée par voie orale les semaines lors desquelles le patient ne reçoit pas l'élotuzumab, 8 mg par voie IV + 28 mg par voie orale les semaines lors desquelles le patient reçoit l'élotuzumab (l'investigateur peut donner la dose divisée sur 2 jours consécutifs de la même semaine) ;</li> <li>• pour les patients &gt; 75 ans : 20 mg, administrée par voie orale les semaines lors desquelles le patient ne reçoit pas l'élotuzumab, 8 mg par voie IV + 8 mg par voie orale les semaines lors desquelles le patient reçoit l'élotuzumab.</li> </ul> </li> </ul> <p>La dose orale de dexaméthasone était administrée 3 à 24h avant la perfusion d'élotuzumab et la dose IV au moins 45 minutes avant la perfusion d'élotuzumab.</p> |

| Référence                               | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><b>Groupe contrôle (Pd) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pomalidomide : 4 mg, par voie orale tous les jours, de J1 à J21 de chaque cycle,</li> <li>– dexaméthasone : <ul style="list-style-type: none"> <li>• pour les patients ≤ 75 ans : 40 mg, par voie orale toutes les semaines,</li> <li>• pour les patients &gt; 75 ans : 20 mg, par voie orale toutes les semaines.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les traitements étaient administrés jusqu'à la progression de la maladie, toxicité inacceptable ou si un critère d'arrêt de traitement a été rempli (ex : retrait du consentement...).</p> <p>Les ajustements de dose n'étaient pas permis pour l'élotuzumab mais étaient possibles pour la dexaméthasone et le pomalidomide en cas de survenue d'événements indésirables. De plus les interruptions temporaires de traitement étaient autorisées pour tous les médicaments.</p> <p>Si la prise d'un médicament (pomalidomide, dexaméthasone ou élotuzumab) était retardée ou interrompue, le traitement avec les autres médicaments pouvait être poursuivi comme prévu.</p> <p><b>Traitements concomitants :</b></p> <p>Tous les patients recevaient une pré-médication (antagoniste H1 et antagoniste H2, paracétamol. cf. RCP EMPLICITI). Les patients recevaient également une prophylaxie thromboembolique conformément aux recommandations de bonnes pratiques ou à la discrétion de l'investigateur (ex : aspirine, AVK ou héparine de bas poids moléculaire).</p> |
| <b>Critère de jugement principal</b>    | <p><b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</b> définie comme le délai entre la randomisation et la première progression documentée ou décès toutes causes.</p> <p>L'analyse a été réalisée en intention de traiter (ITT).</p> <p>Une analyse post-hoc a été effectuée pour évaluer la SSP par un comité de relecture indépendant (IRC) [addendum 01 du 13/07/2018].</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Critères de jugement secondaires</b> | <p><b>Critères de jugement hiérarchisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Taux de réponse objective, évalué par l'investigateur</b> et défini comme le pourcentage de patients randomisés ayant obtenu une réponse partielle, une très bonne réponse partielle<sup>9</sup>, une réponse complète ou une réponse complète stricte<sup>10</sup> comme meilleure réponse obtenue. La réponse a été déterminée sur la base des critères modifiés de l'IMWG<sup>11</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

9 Une très bonne réponse partielle est définie par l'un des critères suivants : lors de l'immunofixation, on détecte la protéine M dans le sang ou l'urine, mais on ne détecte pas la protéine M par électrophorèse standard. Le taux sanguin de protéine M a chuté d'au moins 90 % et le taux urinaire de protéine M est inférieur à 100 mg (collecte d'urine sur une période de 24 heures).

10 La réaction est complète. Il n'y a pas de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse.

11 Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma. Leukemia : 2006 ; 1467-73

| Référence                              | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | <p>Une analyse post-hoc a été effectuée pour évaluer le taux de réponse objective par un comité de relecture indépendant (IRC) [addendum 01 du 13/07/2018].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Survie globale (SG)</b>, définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient (toutes causes confondues).</li> </ul> <p><b>Autres critères de jugement secondaires+/- exploratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Délai d'obtention de la réponse (DOR), défini comme le délai entre la randomisation et l'observation de la première réponse (partielle ou complète) documentée ;</li> <li>– Durée de la réponse (DOS), définie comme le délai entre la première obtention de la réponse objective et la progression.</li> <li>– Qualité de vie évaluée au travers du questionnaire MDASI-MM<sup>12</sup> (M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module), et du questionnaire générique EuroQol 5-Dimension EQ-5D<sup>13</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Taille de l'échantillon</b>         | <p>Afin de mettre en évidence une différence de médiane de survie sans progression (SSP) d'au moins 3 mois entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 4 mois et celle dans le groupe traité de 7 mois, avec une puissance de 85 %, un HR de 0,57 et <b>un risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,2</b>, le nombre d'événements nécessaire a été estimé à 71 et le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 105. Afin de tenir compte de possibles perdus de vue au cours de l'étude (10 %), le nombre de patients à inclure a été augmenté à 114 patients.</p> <p>Le taux de réponse objective est un critère secondaire hiérarchisé. Avec un échantillon de 114 patients, une amélioration de 23 % en termes de taux de réponse (58 % dans le groupe elotuzumab versus 35 % dans le groupe contrôle) pouvait être détectée avec une puissance d'au moins 90 % (<b>risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,2</b>).</p> <p>La survie globale (SG) est un autre critère secondaire hiérarchisé. L'analyse finale de la SG est prévue lors de la survenue de 78 décès [attendus 18 mois après l'analyse finale de la SSP]. La puissance est estimée à 75 %, HR de 0,64 (<b>risque <math>\alpha</math> bilatéral de 0,2</b>).</p> |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b> | <p><b>Analyse du critère de jugement principal</b></p> <p>La comparaison entre les groupes sur ce critère a été réalisée en utilisant un test de log-rank bilatéral avec un risque <math>\alpha=0,2</math>, stratifié selon le nombre de lignes de traitements antérieurs (2-3 vs. <math>\geq 4</math>) et le stade de la maladie à l'initiation de l'étude selon la classification ISS (I-II vs. III).</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SSP.</p> <p>Dans l'analyse principale, les patients ont été censurés :</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>12</sup> Il s'agit d'un questionnaire validé, spécifique à la maladie du myélome multiple, qui évalue 13 symptômes et 6 items d'interférence liés aux symptômes communs à tous les types de cancer et aux traitements. Parmi ces items, les items spécifiques au myélome multiple sont : douleurs osseuses, faiblesse musculaire, maux de gorge/bouche, éruption cutanée, difficultés de concentration, constipation et diarrhée.

<sup>13</sup> Il s'agit d'un auto-questionnaire générique qui évalue 5 domaines (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes et anxiété/dépression) ainsi que l'état de santé général à partir d'une échelle visuelle analogique (VAS).

| Référence | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– s'ils n'avaient pas progressé et n'étaient pas décédés au moment de l'analyse,</li> <li>– s'ils n'avaient pas d'évaluation tumorale disponible post-initiation et n'étaient pas décédés.</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité :</b></p> <p>Une analyse de sensibilité a été prévue avec une 2<sup>ème</sup> définition de la SSP qui avait comme différence les règles de censure utilisées. Dans la deuxième définition, les patients étaient censurés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– s'ils avaient reçu un traitement ultérieur avant la progression de la maladie,</li> <li>– s'ils avaient présenté un événement de progression documentée ou de décès &gt;10 semaines (2 visites) après la dernière évaluation tumorale,</li> <li>– s'ils n'avaient pas reçu de traitement ultérieur avant progression, n'avaient pas progressé et n'étaient pas décédés.</li> </ul> <p><b>Analyse complémentaire post-hoc :</b></p> <p>Une analyse post-hoc a été effectuée pour évaluer la survie sans progression par un comité de relecture indépendant (IRC) [addendum 01 du 13/07/2018].</p> <p><b>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés :</b></p> <p><b>1. Taux de réponse objective</b></p> <p>Le critère de taux de réponse objective ne pouvait être testé statistiquement que si l'analyse de la SSP avait démontré la supériorité d'E-Pd par rapport à Pd.</p> <p>L'Odd Ratio (OR) entre les groupes de traitement et son intervalle de confiance à 80 % (et 95 %) était calculé en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié avec un risque bilatéral <math>\alpha=0,2</math>.</p> <p><b>Analyse complémentaire post-hoc :</b></p> <p>Une analyse post-hoc a été effectuée pour évaluer le taux de réponse objective par un comité de relecture indépendant (IRC) [addendum 01 du 13/07/2018].</p> <p><b>2. Survie globale</b></p> <p>Le critère de SG ne pouvait être testé statistiquement que si l'analyse de la SSP puis l'analyse du taux de réponse objective avaient démontré la supériorité d'E-Pd par rapport à Pd.</p> <p>La comparaison entre les groupes sur ce critère a été réalisée en utilisant un test de log-rank bilatéral avec un risque <math>\alpha=0,2</math>.</p> <p><b>Population d'analyse</b></p> <p><b>Population randomisée :</b> composée de l'ensemble des patients randomisés qu'ils aient reçus un traitement ou non.</p> |

| Référence | ELOQUENT-3 (CA204125)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p><b>Population de tolérance</b> composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une fois le traitement expérimental.</p> <p><b>Principaux amendements au protocole</b></p> <p>L'amendement du 12 février 2020, incluant notamment les modifications suivantes pour l'analyse finale du critère de SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'ajout d'une procédure de test hiérarchique,</li> <li>– la documentation des deux analyses intermédiaires de la SG réalisées précédemment,</li> <li>– l'utilisation de la procédure Haybittle-Peto pour contrôler l'inflation du risque alpha du fait des deux analyses intermédiaires de la SG</li> </ul> |

## Résultats :

### → Effectifs

Au total, 117 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 60 dans le groupe elotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone (E-Pd) et 57 dans le groupe pomalidomide + dexaméthasone (Pd).

A la date d'analyse principale (21/02/2018), 60 % des patients du groupe E-Pd et 80 % des patients du groupe contrôle ont arrêté le traitement. Les principaux motifs d'arrêt étaient : la progression de la maladie (43,3 % versus 56,4 %) et la survenue d'événement indésirable lié au traitement (8,3 % versus 9,1 %).

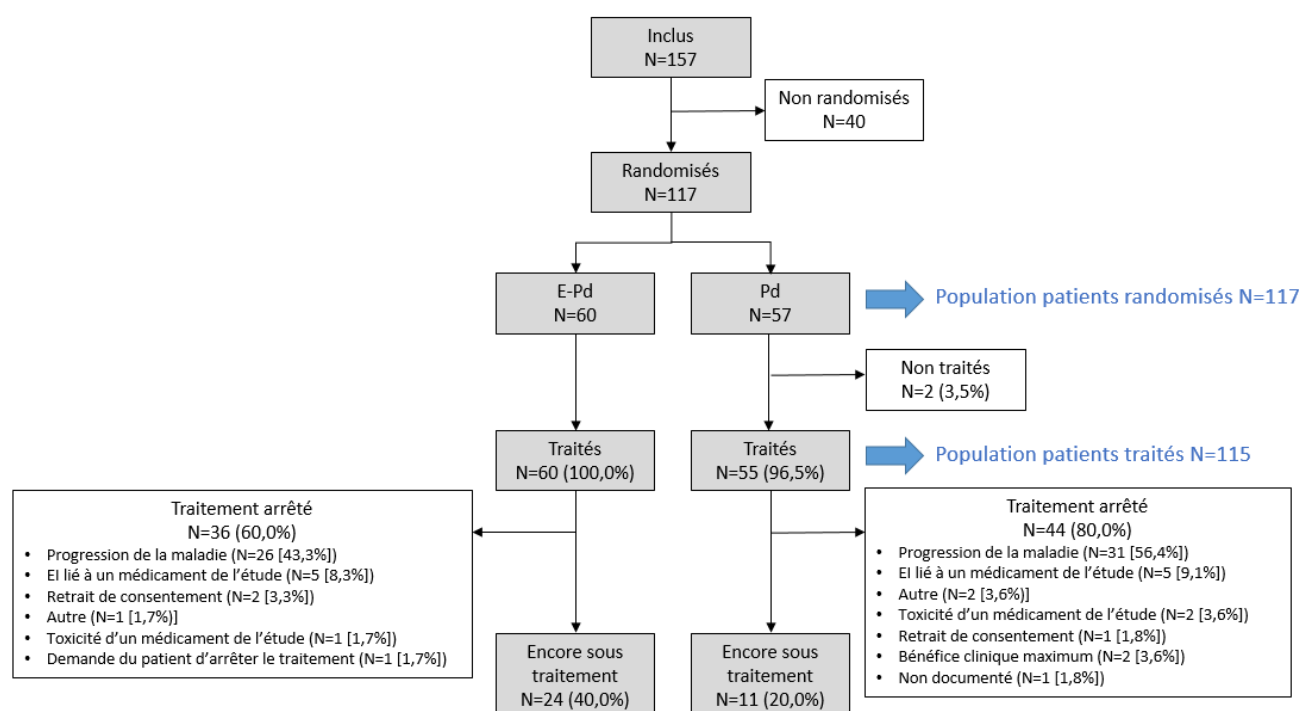


Figure 2 : Répartition des patients - étude ELOQUENT-3

### → Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian des patients randomisés étaient de 67 ans (min-max : 36 – 81) et 57,3 % des patients étaient des hommes.

Le délai médian entre le diagnostic du myélome et la randomisation était de 55,6 mois (min-max : 5,7 – 262,8).

La majorité des patients avait un myélome de stade I (50,4 %) ou II (37,6 %) et un ECOG 0 (43,6 %) ou 1 (46,2 %).

Concernant les antécédents de traitement, 27,4%, 33,3 et 39,3% des patients avaient précédemment reçu deux, trois et plus de trois lignes de traitement respectivement. La majorité de patients était réfractaire au lénalidomide (87,2 %) ou au lénalidomide et à un inhibiteur du protéasome (IP) (70,1 %), le plus fréquemment utilisé étant le bortézomib (65 %). Parmi les autres traitements antérieurs, environ la moitié des patients (54,7 %) avait bénéficié d'une GCSH, 22,2 % avait eu recours à la radiothérapie et 15,4 % ont eu une chirurgie.

La réduction des doses d'elotuzumab n'était pas autorisée mais la prise a été retardée chez 33 % des patients du groupe E-Pd (à cause d'une toxicité notamment).

**Tableau 2 : Caractéristiques des patients randomisés et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ELOQUENT-3**

|                                                                           | <b>E-Pd<br/>N=60</b> | <b>Pd<br/>N=57</b> | <b>Total<br/>N=117</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|
| <b>Age, ans</b>                                                           |                      |                    |                        |
| <b>Moyenne (ET)</b>                                                       | 66,2 (9,92)          | 65,5 (9,95)        | 65,9 (9,90)            |
| <b>Médiane (Min ; Max)</b>                                                | 68,5 (43 ; 81)       | 66,0 (36 ; 81)     | 67,0 (36 ; 81)         |
| <b>&lt;65 ans, n (%)</b>                                                  | 22 (36,7)            | 22 (38,6)          | 44 (37,6)              |
| <b>≥ 65 - &lt; 75 ans, n (%)</b>                                          | 25 (41,7)            | 23 (40,4)          | 48 (41,0)              |
| <b>≥75 ans, n (%)</b>                                                     | 13 (21,7)            | 12 (21,1)          | 25 (21,4)              |
| <b>Sexe, n(%)</b>                                                         |                      |                    |                        |
| <b>Homme</b>                                                              | 32 (53,3)            | 35 (61,4)          | 67 (57,3)              |
| <b>Femme</b>                                                              | 28 (46,7)            | 22 (38,6)          | 50 (42,7)              |
| <b>Score de performance ECOG, n(%)</b>                                    |                      |                    |                        |
| <b>0</b>                                                                  | 28 (46,7)            | 23 (40,4)          | 51 (43,6)              |
| <b>1</b>                                                                  | 28 (46,7)            | 26 (45,6)          | 54 (46,2)              |
| <b>2</b>                                                                  | 4 (6,7)              | 8 (14,0)           | 12 (10,3)              |
| <b>Délai entre le diagnostic de la maladie et la randomisation (mois)</b> |                      |                    |                        |
| <b>Moyenne (ET)</b>                                                       | 70,7 (54,2)          | 62,3 (42,2)        | 66,6 (48,6)            |
| <b>Médiane (Min ; Max)</b>                                                | 57,7 (5,7 ; 262,8)   | 53,1 (8,0 ; 209,7) | 55,6 (5,7 ; 262,8)     |
| <b>Type de myélome, n(%)</b>                                              |                      |                    |                        |
| <b>IgG</b>                                                                | 35 (58,3)            | 25 (43,9)          | 60 (51,3)              |
| <b>IgA</b>                                                                | 11 (18,3)            | 14 (24,6)          | 25 (21,4)              |
| <b>IgM</b>                                                                | 0                    | 0                  | 0                      |
| <b>Maladie des chaînes légères</b>                                        | 12 (20,0)            | 17 (29,8)          | 29 (24,8)              |
| <b>Myélome biclonal</b>                                                   | 1 (1,7)              | 1 (1,8)            | 2 (1,7)                |
| <b>Myélome triclonaal</b>                                                 | 0                    | 0                  | 0                      |
| <b>Non classifié</b>                                                      | 1 (1,7)              | 0                  | 1 (0,9)                |
| <b>Stade de la maladie à l'inclusion, n(%)</b>                            |                      |                    |                        |
| <b>Stade I</b>                                                            | 32 (53,3)            | 27 (47,4)          | 59 (50,4)              |

|                                                                  |           |           |            |
|------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|
| <b>Stade II</b>                                                  | 21 (35,0) | 23 (40,4) | 44 (37,6)  |
| <b>Stade III</b>                                                 | 7 (11,7)  | 7 (12,3)  | 14 (12,0)  |
| <b>Taux de <math>\beta</math>2-microglobulines sérique, n(%)</b> |           |           |            |
| <b>&lt;3,5 mg/l</b>                                              | 35 (58,3) | 32 (56,1) | 67 (57,3)  |
| <b>3,5 mg/l - &lt;5,5 mg/l</b>                                   | 15 (25,0) | 16 (28,1) | 31 (26,5)  |
| <b>≥5,5 mg/l</b>                                                 | 9 (15,0)  | 9 (15,8)  | 18 (15,4)  |
| <b>Non rapporté</b>                                              | 1 (1,7)   | 0         | 1 (0,9)    |
| <b>Présence de plasmocytome, n(%)</b>                            |           |           |            |
| <b>Oui</b>                                                       | 4 (6,7)   | 9 (15,8)  | 13 (11,1)  |
| <b>Non</b>                                                       | 54 (90,0) | 47 (82,5) | 101 (86,3) |
| <b>Inconnu</b>                                                   | 1 (1,7)   | 0         | 1 (0,9)    |
| <b>Non rapportée</b>                                             | 1 (1,7)   | 1 (1,8)   | 5 (1,7)    |
| <b>Présence de lésions osseuses lytique, n(%)</b>                |           |           |            |
| <b>0</b>                                                         | 12 (20,0) | 14 (24,6) | 26 (22,2)  |
| <b>1-3</b>                                                       | 6 (10,0)  | 8 (14,0)  | 14 (12,0)  |
| <b>&gt;3</b>                                                     | 41 (68,3) | 33 (57,9) | 74 (63,2)  |
| <b>Inconnu</b>                                                   | 0         | 1 (1,8)   | 1 (0,9)    |
| <b>Non rapportée</b>                                             | 1 (1,7)   | 1 (1,8)   | 2 (1,7)    |
| <b>Nombre de lignes de traitement antérieur, n(%)</b>            |           |           |            |
| <b>1</b>                                                         | 0         | 0         | 0          |
| <b>2</b>                                                         | 14 (23,3) | 18 (31,6) | 32 (27,4)  |
| <b>3</b>                                                         | 21 (35,0) | 18 (31,6) | 39 (33,3)  |
| <b>≥4</b>                                                        | 25 (41,7) | 21 (36,8) | 46 (39,3)  |
| <b>Statut réfractaire au traitement</b>                          |           |           |            |
| <b>Lénalidomide</b>                                              |           |           |            |
| <b>Réfractaire au lénalidomide</b>                               | 54 (90,0) | 48 (84,2) | 102 (87,2) |
| <b>Rechute et réfractaire au lénalidomide</b>                    | 5 (8,3)   | 7 (12,3)  | 12 (10,3)  |
| <b>IP</b>                                                        |           |           |            |
| <b>Réfractaire à un IP</b>                                       | 47 (78,3) | 47 (82,5) | 94 (80,3)  |
| <b>Rechute et réfractaire à un IP</b>                            | 13 (21,7) | 8 (14,0)  | 21 (17,9)  |
| <b>Réfractaire au bortézomib</b>                                 | 38 (63,3) | 38 (66,7) | 76 (65,0)  |
| <b>Rechute et réfractaire au bortézomib</b>                      | 17 (28,3) | 10 (17,5) | 27 (23,1)  |
| <b>Réfractaire au carfilzomib</b>                                | 9 (15,0)  | 15 (26,3) | 24 (20,5)  |
| <b>Rechute et réfractaire au carfilzomib</b>                     | 0         | 1 (1,8)   | 1 (0,9)    |
| <b>Réfractaire à l'ixazomib</b>                                  | 5 (8,3)   | 2 (3,5)   | 7 (6,0)    |
| <b>Rechute et réfractaire à l'ixazomib</b>                       | 0         | 0         | 0          |
| <b>Lénalidomide + IP</b>                                         |           |           |            |
| <b>Réfractaire aux deux</b>                                      | 41 (68,3) | 41 (71,9) | 82 (70,1)  |
| <b>Rechute et réfractaire aux deux</b>                           | 0         | 3 (5,3)   | 3 (2,6)    |
| <b>Réfractaire à l'un et rechute ou réfractaire à l'autre</b>    | 18 (30,0) | 9 (15,8)  | 27 (23,1)  |
| <b>Antécédents de traitements, n (% patients)</b>                |           |           |            |

|                      |           |           |           |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>GCSH</b>          | 31 (51,7) | 33 (57,9) | 64 (54,7) |
| <b>Radiothérapie</b> | 14 (23,3) | 12 (21,1) | 26 (22,2) |
| <b>Chirurgie</b>     | 8 (13,3)  | 10 (17,5) | 18 (15,4) |

E-Pd : groupe élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone ; Pd : groupe pomalidomide + dexaméthasone ; ET : écart type, Ig : immunoglobuline ; GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques, IP : inhibiteur du protéasome

## Traitements ultérieurs

A la date de l'analyse de suivi (11/01/2021)<sup>14</sup>, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement ultérieur était de 70 % dans le groupe E-Pd versus 68,4 % dans le groupe contrôle, notamment daratumumab (43,3 % versus 43,9 %) et carfilzomib (30 % versus 28,1 %).

### → Critères de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur (population ITT)

A la date de l'analyse principale (21/02/2018), après un suivi minimum de 9,1 mois pour tous les patients, la médiane de la SSP estimée a été de 10,3 mois dans le groupe E-Pd versus 4,7 mois dans le groupe contrôle, soit **une différence de +5,6 mois** (HR=0,54 ; IC<sub>95%</sub>= [0,34 ; 0,86] ; p=0,0078).

Au total, 75 progressions ont été observées, dont 32 (53,3%) dans le groupe E-Pd et 43 (75,4%) dans le groupe Pd.

## Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été prévue avec une 2<sup>ème</sup> définition de la SSP qui avait comme différence les règles de censure utilisées<sup>15</sup>. Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale (médiane de SSP de 10,25 mois versus 4,67 mois).

## Analyse post-hoc complémentaire

Une analyse post-hoc a été conduite sur les données de survie sans progression, évaluées par un comité de revue indépendant (CRI) pour tous les sujets randomisés.

Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale évalués par l'investigateur (concordance de 85 %) avec un total de 75 progressions observées (31 [51,7%] dans le groupe E-Pd versus 44 dans le groupe Pd [77,2%]). Les médianes de SSP étaient de 10,25 mois dans le groupe E-Pd versus 4,70 mois dans le groupe Pd.

### → Critères de jugement secondaires hiérarchisés

#### 1. Taux de réponse objective, évalué par l'investigateur (population ITT)

L'analyse a estimé un taux de réponse objective de 53,3 % (n=32/60) dans le groupe E-Pd versus 26,3 % (n=15/57) dans le groupe Pd (OR=3,25 ; IC<sub>95%</sub>= [1,49 ; 7,11] ; p=0,0029).

<sup>14</sup> Cette date correspond à l'analyse finale de la survie globale.

<sup>15</sup> Dans la deuxième définition, les patients étaient censurés : s'ils avaient reçu un traitement ultérieur avant la progression de la maladie, s'ils avaient présenté un événement de progression documentée ou de décès >10 semaines (2 visites) après la dernière évaluation tumorale, s'ils n'avaient pas reçu de traitement ultérieur avant progression, n'avaient pas progressé et n'étaient pas décédés.

Tableau 3 : taux de réponse objective – étude ELOQUENT-3

|                                                          | E-Pd<br>N=60       | Pd<br>N=57 |
|----------------------------------------------------------|--------------------|------------|
| <b>Taux de réponse objective</b>                         |                    |            |
| <b>Nombre de répondants (%)</b>                          | 32 (53,3)          | 15 (26,3)  |
| <b>OR</b>                                                | 3,25               |            |
| <b>[IC<sub>95%</sub>]</b>                                | [1,49 ; 7,11]      |            |
| <b>p</b>                                                 | 0,0029             |            |
| <b>Différence entre les groupes % [IC<sub>95%</sub>]</b> | 27,8 [11,0 ; 44,6] |            |
| <b>Réponse objective :</b>                               |                    |            |
| <b>Réponse complète stricte CRs</b>                      | 2 (3,3)            | 0          |
| <b>Réponse complète RC</b>                               | 3 (5,0)            | 1 (1,8)    |
| <b>Très bonne RP (VGPR)</b>                              | 7 (11,7)           | 4 (7,0)    |
| <b>Réponse partielle RP</b>                              | 20 (33,3)          | 10 (17,5)  |
| <b>Autres, n (%)</b>                                     |                    |            |
| <b>Réponse minimale</b>                                  | 4 (6,7)            | 8 (14,0)   |
| <b>Maladie stable</b>                                    | 13 (21,7)          | 16 (28,1)  |
| <b>Progression</b>                                       | 7 (11,7)           | 9 (15,8)   |
| <b>Non évaluable</b>                                     | 4 (6,7)            | 7 (12,3)   |
| <b>Non documenté</b>                                     | 0                  | 2 (3,5)    |

E-Pd : groupe élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone ; Pd : groupe pomalidomide + dexaméthasone, OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance

## Analyse post-hoc complémentaire

Une analyse post-hoc a été réalisée sur les taux de réponse objective, évalués par un comité de revue indépendant (CRI) pour tous les sujets randomisés.

Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse principale évalués par l'investigateur (concordance de 91 %) avec un taux de réponse objective de 58,3 % (n=35/60) dans le groupe E-Pd versus 24,6 % (n=14/57) dans le groupe Pd.

## 2. Survie globale (SG, population ITT)

A la date de l'analyse finale de la survie globale (11/01/2021), après un suivi minimum de 45 mois (3,75 ans), un total de 78 décès a été observé. Le pourcentage de décès était de 61,7 % dans le groupe E-Pd versus 71,9 % dans le groupe Pd.

La médiane estimée de SG était de 29,8 mois dans le groupe E-Pd et de 17,4 mois dans le groupe Pd, soit une différence de **+12,4 mois** en médiane de SG avec la triple association E-Pd (HR= 0,59, IC<sub>95%</sub> = [0,37 ; 0,93] ; p=0,0217).

Tableau 4 : répartition des patients lors de l'analyse finale de la SG (11/01/2021) - étude ELOQUENT-3

|                                              | E-Pd      | Pd       | Total     |
|----------------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| <b>N randomisés</b>                          | 60        | 57       | 117       |
| <b>N traités</b>                             | 60        | 55       | 115       |
| <b>Patients en cours de traitement, n(%)</b> | 18 (30,0) | 9 (15,8) | 27 (23,1) |

| Patients ayant arrêté le traitement, n (%) | 42 (70,0) | 48 (84,2) | 90 (76,9) |
|--------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| – Décès                                    | 37 (61,7) | 41 (71,9) | 78 (66,7) |
| – Retrait de consentement                  | 3 (5,0)   | 4 (7,0)   | 7 (6,0)   |
| – Autre                                    | 1 (1,7)   | 2 (3,5)   | 3 (2,6)   |
| – Perdus de vue                            | 1 (1,7)   | 1 (1,8)   | 2 (1,7)   |

E-Pd : groupe élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone ; Pd : groupe pomalidomide + dexaméthasone

### → Autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

#### Délai d'obtention de la réponse (DOR)

Le délai médian d'obtention de la réponse suggéré a été de 1,95 mois dans le groupe E-Pd et de 1,91 mois dans le groupe Pd.

#### Durée de la réponse (DOS) :

La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte dans le groupe E-Pd et a été de 8,31 mois dans le groupe Pd.

## 7.2 Qualité de vie

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (MDASI-MM<sup>16</sup>, EQ-5D<sup>17</sup>) était exploratoire et non hiérarchisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur cette évaluation.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Étude ELOQUENT-3

Au total, 115 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population de tolérance : 60 dans le groupe élotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone (E-Pd) versus 55 dans le groupe pomalidomide + dexaméthasone (Pd).

A la date de l'analyse de suivi (11/01/2021), le suivi minimum était de 45 mois (3,75 ans).

Le pourcentage des patients ayant présenté un EI de grade 3 ou 4 était similaire entre les deux groupes (60 % dans le groupe E-Pd versus 61,8 % dans le groupe Pd). Les plus fréquents étaient : les infections (25 % versus 21,8 %) notamment la pneumonie (6,7 % versus 9,1 %), troubles hématologiques (41,7 % vs 43,6 %) notamment l'anémie (11,7 % versus 21,8%) et la neutropénie (15 % versus 27,3 %), et l'hyperglycémie (8,3 % vs 10,9 %).

Concernant les EI graves (EIG), 70 % des patients traités par E-Pd ont eu au moins un EIG versus 60 % dans le groupe Pd. Les plus fréquents sont les infections (41,7 % versus 27,3 %), notamment les infections des voies respiratoires et les pneumonies (8,3 % et 6,7 % versus 5,5 % et 9,1 %). Les cataractes ont été rapportées chez 5 % du groupe E-Pd et aucun patient du groupe Pd.

<sup>16</sup> M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module (MDASI-MM) : il s'agit d'un questionnaire validé, spécifique à la maladie du myélome multiple, qui évalue 13 symptômes et 6 items d'interférence liés aux symptômes communs à tous les types de cancer et aux traitements. Parmi ces items, les items spécifiques au myélome multiple sont : douleurs osseuses, faiblesse musculaire, maux de gorge/bouche, éruption cutanée, difficultés de concentration, constipation et diarrhée.

<sup>17</sup> EuroQol 5-Dimension (EQ-5D) : il s'agit d'un auto-questionnaire générique qui évalue 5 domaines (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes et anxiété/dépression) ainsi que l'état de santé général à partir d'une échelle visuelle analogique (VAS).

Le traitement a été arrêté après la survenue d'un EI chez 18,3 % des patients du groupe E-Pd versus 23,6 % du groupe Pd. Les plus fréquents sont les infections (8,3 % versus 1,8 %).

Le pourcentage de décès était de 61,7 % dans le groupe E-Pd et de 74,5 % dans le groupe Pd. La progression de la maladie était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (41,7 % versus 49,1 %). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Deux types d'EI ont fait l'objet d'une surveillance particulière au cours de l'étude : les réactions à la perfusion (identifiés comme les EI survenant le jour ou le lendemain de la perfusion élotuzumab) et les tumeurs malignes secondaires (le traitement par lénalidomide étant associé à un risque accru de cet EI chez les patients atteints de myélome multiple).

Au total, 2 patients (3,3 %) ont eu une réaction à la perfusion d'élotuzumab. Ces patients ont pu continuer le traitement par élotuzumab après la résolution de cet EI.

Une tumeur maligne secondaire a été rapportée chez 4 patients dans le groupe E-Pd (2 cancers de la prostate, un adénocarcinome du pancréas, et un carcinome baso-cellulaire) et chez 2 patients dans le groupe Pd (un cholangiocarcinome et un carcinome mammaire invasif).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'EMPLICITI (élotuzumab) (version 2.1 du 19 juillet 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Réaction à la perfusion</li><li>– Infections</li><li>– Syndrome malin secondaire</li></ul> |
| <b>Risques importants potentiels</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>– Hypersensibilité et réaction anaphylactique</li></ul>                                      |
| <b>Informations manquantes</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>– Tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère</li></ul>         |

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR couvrant la période du 30 novembre 2019 au 29 novembre 2020.

L'exposition totale à EMLICITI (élotuzumab) dans le monde est estimée à 16 646 patients, soit 9 647 patient-année en période post-commercialisation jusqu'au 30 juin 2020.

Durant la période concernée dans ce PSUR aucun nouveau signal n'a été détecté avec EMLICITI (élotuzumab).

### 7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité d'élotuzumab ont été évaluées chez un total de 682 patients présentant un myélome multiple ayant reçu élotuzumab en association au lénalidomide et à la dexaméthasone (451 patients) ou au bortézomib et à la dexaméthasone (103 patients) ou au pomalidomide et à la dexaméthasone (128 patients) au travers de 8 études cliniques dont les données ont été agrégées. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée (Grade 1 ou 2).

L'effet indésirable le plus grave pouvant survenir au cours du traitement par élotuzumab est la pneumonie.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez > 10 % des patients) avec un traitement par élotuzumab ont été des réactions liées à la perfusion (RLPs), diarrhée, zona, nasopharyngite, toux, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, lymphopénie et perte de poids.

[...]

#### *Description des effets indésirables sélectionnés*

##### **RLPs**

Dans les essais cliniques chez des patients présentant un myélome multiple, des RLPs ont été rapportées chez environ 10 % des patients prémédiqués traités par Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone (N = 318) et 3 % des patients ayant reçu une prémédication et traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60) (voir rubrique 4.4). Le taux de RLPs d'intensité légère à modérée était > 50 % chez les patients qui n'étaient pas prémédiqués. Toutes les notifications de RLPs étaient ≤ Grade 3. Les RLPs de Grade 3 sont survenues chez 1 % des patients. Dans l'étude CA204004, les symptômes les plus fréquents de RLP incluaient : fièvre, frissons et hypertension artérielle. Cinq pour cent (5 %) des patients ont nécessité une interruption de l'administration d'Empliciti pendant une durée médiane de 25 minutes du fait d'une RLP, et 1 % des patients ont arrêté leur traitement à cause des RLPs. Parmi les patients qui ont présentés une RLP, 70 % (23/33) ont eu la réaction au cours de la première dose. Dans l'étude CA204125, toutes les RLPs rapportées se sont produites au cours du premier cycle de traitement et étaient ≤ Grade 2.

##### **Infections**

L'incidence des infections, incluant la pneumonie, était plus élevée avec le traitement par Empliciti qu'avec le contrôle (voir rubrique 4.4). Dans l'essai clinique mené conduit chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des infections ont été rapportées chez 81,4 % des patients dans le bras Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone (N = 318) et 74,4 % dans le bras lénalidomide et dexaméthasone (N = 317). Des infections de Grade 3-4 ont été relevées respectivement chez 28 % et 24,3 % des patients traités par Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone et ceux traités par le lénalidomide et la dexaméthasone, respectivement. Les infections fatales ont été peu fréquentes et ont été rapportées chez 2,5 % des patients traités par Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone et 2,2 % des patients traités par le lénalidomide et la dexaméthasone. L'incidence de pneumonie était plus élevée dans le bras Empliciti associée au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport au bras lénalidomide et dexaméthasone rapportée à 15,1 % versus 11,7 % avec une issue fatale respectivement dans 0,6 % versus 0 %, respectivement. Dans un essai clinique portant sur des patients atteints de myélome multiple (CA204125), des infections ont été rapportées chez 65 % des patients du bras Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60) et 65,5 % du bras pomalidomide et dexaméthasone (N = 55). Des infections de Grade 3-4 ont été observées respectivement chez 13,3 % et 21,8 % des patients traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone, et par pomalidomide et dexaméthasone. Les infections fatales (infections de grade 5) ont été observées chez 5 % des patients traités par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone, et chez 3,6 % des patients traités par pomalidomide et dexaméthasone.

##### **CPSs (cancer primitif secondaire)**

L'incidence des CPS était plus importante sous Empliciti qu'avec le contrôle (voir rubrique 4.4). Dans l'essai clinique mené conduit chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des CPS invasifs ont été observés chez 6,9 % des patients traités par Empliciti associés au lénalidomide et la dexaméthasone (N = 318) et 4,1 % des patients traités par le lénalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Les CPSs sont connus pour être associés à une exposition au lénalidomide qui était étendue chez les patients traités par Empliciti associé au lénalidomide et à la dexaméthasone versus ceux traités par le lénalidomide et la dexaméthasone. Les taux d'hémopathies malignes étaient les

mêmes entres les deux bras de traitements (1,6 %). Des tumeurs solides ont été rapportées respectivement chez 2,5 % et 1,9 % des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone et ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone, respectivement. Un cancer cutané de type non-mélanome a été rapporté respectivement chez 3,1 % et 1,6 % des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone et ceux traités par le légalidomide et la dexaméthasone, respectivement. Aucun événement de CPS n'a été rapporté chez les patients du bras de l'étude traité par Empliciti associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (N = 60), et 1 événement (1,8 %) chez les patients du bras traité par pomalidomide et dexaméthasone (N = 55) dans l'étude CA204125.

### ***Thrombose veineuse profonde***

Dans un essai clinique mené conduit chez des patients présentant un myélome multiple (Etude CA204004), des thromboses veineuses profondes ont été rapportées chez 7,2 % des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone (N = 318) et chez 3,8 % des patients traités par le légalidomide et la dexaméthasone (N = 317). Parmi les patients traités par de l'aspirine, des thromboses veineuses profondes ont été rapportées chez 4,1 % des patients traités par Empliciti en association au légalidomide et la dexaméthasone (E-Ld) et chez 1,4 % des patients traités par le légalidomide et la dexaméthasone (Ld). Les taux de thromboses veineuses profondes observés entre les bras de traitement étaient similaires pour les patients ayant reçu une prophylaxie avec de l'héparine de bas poids moléculaire (2,2 % dans les deux bras de traitement), et pour les patients ayant reçu des antagonistes de vitamine K, les taux étaient de 0 % pour les patients traités avec E-Ld et 6,7 % pour les patients traités avec Ld.

### ***Immunogénicité***

Comme avec toute protéine thérapeutique, il existe un risque potentiel d'immunogénicité à Empliciti. Parmi les 390 patients traités par Empliciti au travers de quatre études cliniques et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 72 patients (18,5 %) étaient positifs au test de détection d'anticorps anti-médicaments émergents suite au traitement par dosage électrochimoluminescent (ECL). Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 19 des 299 patients de l'Etude CA204004. Chez la majorité des patients, l'immunogénicité est survenue au début du traitement et était transitoire avec une résolution sous 2 à 4 mois. Il n'a pas été mis en évidence d'altération du profil pharmacocinétique, de l'efficacité ou du profil de toxicité associé au développement d'anticorps anti-médicament sur la base des analyses pharmacocinétiques de la population et des réponses à l'exposition. Sur les 53 patients traités par Empliciti dans l'étude CA204125 et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicaments, 19 patients (36 %) ont été testés positifs, dont 1 patient a été testé positif de manière persistante, aux anticorps anti-médicaments survenant en cours de traitement avec un dosage ECL. Sur ces 19 patients, des anticorps anti-médicaments ont été observés au cours des 2 premiers mois de l'instauration du traitement par Empliciti. Les anticorps anti-médicaments ont disparu après 2 à 3 mois chez 18 (95 %) de ces 19 patients. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 2 des 53 patients.

[...] »

## **7.4 Résumé & discussion**

La demande de remboursement d'EMPLICITI (elotuzumab), en association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le légalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement, repose sur l'étude de phase II ELOQUENT-3, de supériorité, multicentrique, randomisée en ouvert, dont l'objectif

était de comparer l'efficacité et la tolérance d'EMPLICITI (elotuzumab) associé au pomalidomide et à la dexaméthasone (E-Pd) versus l'association pomalidomide + dexaméthasone (Pd).

Au total, 117 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 60 dans le groupe E-Pd et 57 dans le groupe Pd.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian des patients randomisés était de 67 ans (min-max : 36 – 81).

La majorité des patients avait un myélome de stade I (50,4 %) ou II (37,6 %) et un ECOG 0 (43,6 %) ou 1 (46,2 %).

Concernant les antécédents de traitement, 27,4%, 33,3 et 39,3% des patients avaient précédemment reçu deux, trois et plus de trois lignes de traitement respectivement. La majorité des patients était réfractaire au lénalidomide (87,2 %) ou au lénalidomide et à un inhibiteur du protéasome (IP) (70,1 %), le plus fréquemment utilisé étant le bortézomib (65 %).

Le pourcentage des patients ayant reçu un traitement ultérieur était de 40 % versus 52,6 % (daratumumab 21,7 % versus 28,1 %, carfilzomib 8,3 % versus 15,8 %).

### → Efficacité (dont qualité de vie)

A la date de l'analyse principale (21/02/2018), après un suivi minimum de 9,1 mois pour tous les patients, la médiane de la survie sans progression (SSP) estimée a été de 10,3 mois dans le groupe E-Pd versus 4,7 mois dans le groupe contrôle, soit une différence de +5,6 mois (HR=0,54 ; IC95%= [0,34 ; 0,86] ; p=0,0078).

Une différence en faveur du groupe E-Pd a également été observée sur les critères secondaires hiérarchisés :

- taux de réponse objective (53,3 % dans le groupe E-Pd versus 26,3 % dans le groupe Pd ; OR=3,25 ; IC<sub>95%</sub>= [1,49 ; 7,11] ; p=0,0029).
- survie globale (SG) avec une différence en médiane de SG de +12,4 mois (29,8 mois versus 17,4 mois à la date de l'analyse finale de la SG (11/01/2021), après un suivi minimum de 45 mois ; HR= 0,59, IC<sub>95%</sub> = [0,37 ; 0,93] ; p=0,0217).

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (MDASI-MM<sup>16</sup>, EQ-5D<sup>17</sup>) était exploratoire et non hiérarchisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur cette évaluation.

### → Tolérance

A la date de l'analyse de suivi (11/01/2021), le suivi minimum était de 45 mois (3,75 ans).

Le profil de tolérance a été marqué par la survenue d'infections (notamment de pneumonies).

Le pourcentage des patients ayant présenté un EI de grade 3 ou 4 était similaire entre les deux groupes (60 % dans le groupe E-Pd versus 61,8 % dans le groupe Pd). Les plus fréquents étaient : les infections (25 % versus 21,8 %) notamment la pneumonie (6,7 % versus 9,1 %), les troubles hématologiques (41,7 % vs 43,6 %) notamment l'anémie (11,7 % versus 21,8%), la neutropénie (15 % versus 27,3 %), la lymphopénie (8,3 % versus 1,8 %) et l'hyperglycémie (8,3 % vs 10,9 %). A noter que la survenue de neutropénie et d'anémie a été plus fréquente dans le groupe Pd que dans le groupe E-Pd.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les infections (41,7 % versus 27,3 %), notamment les infections des voies respiratoires et les pneumonies (8,3 % et 6,7 % versus 5,5 % et 9,1 %). Les cataractes ont été rapportées comme EIG chez 5 % du groupe E-Pd et aucun patient du groupe Pd.

Le pourcentage de décès était plus élevé dans le groupe Pd (74,5 % versus 61,7 % dans le groupe E-Pd). La progression de la maladie était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (41,7 % dans le groupe E-Pd versus 49,1 % dans le groupe Pd). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

## → Discussion

Les données disponibles de l'étude ELOQUENT-3 ont suggéré une différence en faveur de l'association E-Pd par rapport à l'association Pd, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans progression et de survie globale.

Néanmoins la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- une étude de phase II avec un risque alpha élevé (20 %) et l'introduction d'une hiérarchie initialement non planifiée,
- un faible nombre de patients inclus dans l'étude (60 dans le groupe E-Pd et 57 dans le groupe Pd),
- lors de l'instauration de cette étude, le daratumumab n'était pas encore autorisé à des lignes de traitement plus précoce (seulement 3 patients avaient reçu le daratumumab comme traitement antérieur). Par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique actuelle n'est pas garantie. De plus, l'association pomalidomide et dexaméthasone considérée comme comparateur pertinent lors de la réalisation de l'étude ELOQUENT-3, n'est plus considérée comme un traitement de choix en 3<sup>ème</sup> ligne et plus<sup>18</sup>.
- un profil de tolérance marqué par la survenue d'infections dans les deux groupes avec un pourcentage plus élevé d'infections graves dans le groupe E-Pd.
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur l'efficacité de la triple association E-Pd en termes d'amélioration de la qualité de vie dans ce contexte, ce qui est regrettable.

Au total, EMPLICITI (elotuzumab) en association à Pd a suggéré une différence sur la survie sans progression par rapport à l'association Pd.

Cependant, considérant un risque alpha élevé de 20 % dans cette étude de phase II conduite sur un faible nombre d'inclus, qui s'apparente à une preuve du concept et qui doit être confirmée par une étude de phase III, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, EMPLICITI (elotuzumab) en association à pomalidomide et dexaméthasone n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 7.5 Programme d'études

Aucune autre étude n'a été mentionnée par le laboratoire.

<sup>18</sup> Moreau P, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105-e118.

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients symptomatiques, le 1<sup>er</sup> traitement est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). DARZALEX (daratumumab) a également intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>er</sup> traitement, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMiD (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP [VELCADE (bortézomib)] et/ou du melphalan<sup>5</sup>.

En cas de rechute ou de progression après un 1<sup>er</sup> traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMiD) et/ou à la dexaméthasone<sup>4</sup>.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMiD (légalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique plus précocement, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les traitements ultérieurs. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible en 1<sup>er</sup> traitement) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les traitements ultérieurs. SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association au pomalidomide et à la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le légalidomide et un IP<sup>6</sup>.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire<sup>7</sup>.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a également obtenu une AMM chez les patients en rechute et réfractaire après au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus, et que sa place vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne pouvait pas être précisée compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes<sup>8</sup>.

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

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

L'association EMPLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone (E-Pd) est un traitement du myélome multiple (MM), chez les adultes en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Néanmoins, la Commission souhaite attirer l'attention sur le dépôt tardif de la demande de remboursement d'EMPLICITI (elotuzumab) et sur l'évolution de la stratégie de traitement du myélome multiple à des lignes antérieures de traitement. Par conséquent, la transposabilité des résultats de l'étude ELOQUENT-3 à la stratégie actuelle n'est pas garantie et la place d'EMPLICITI (elotuzumab) est difficile à déterminer. La Commission souligne également qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'association E-Pd après un traitement par DARZALEX (daratumumab), qui est recommandé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques.

Enfin, la place du protocole E-Pd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, et les CAR-T indiqués à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne n'est pas connue.

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ➔ La spécialité EMPLICITI (elotuzumab) est un médicament spécifique du myélome multiple à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte-tenu du faible niveau de preuve de l'étude de phase II (avec un risque alpha élevé de 20 %) et du profil de toxicité.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 5. Compareurs cliniquement pertinents).
- ➔ L'association EMPLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone (E-Pd) est un traitement du myélome multiple (MM), chez les adultes en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. Néanmoins, la Commission souhaite attirer l'attention sur le dépôt tardif de la demande de remboursement d'EMPLICITI (elotuzumab) et sur l'évolution rapide de la stratégie de traitement du myélome multiple à des lignes antérieures de traitement. Par conséquent, la transposabilité des résultats de l'étude ELOQUENT-3 à la stratégie actuelle n'est pas garantie et la place d'EMPLICITI (elotuzumab) est difficile à déterminer. La Commission souligne également qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de l'association E-Pd après un traitement par DARZALEX (daratumumab), qui est recommandé dès la première ligne de traitement, quel que soit le statut d'éligibilité vis-à-vis de l'autogreffe de cellules souches périphériques. Enfin, la place du protocole E-Pd, par rapport aux protocoles actuellement recommandés à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, en particulier les CAR-T indiqués à partir de la 4<sup>ème</sup> ligne, n'est pas connue.

## → Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité du myélome multiple et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison :
  - de l'absence d'impact supplémentaire de l'association EMPLICITI (elotuzumab) + pomalidomide + dexaméthasone (E-Pd) démontré sur la morbi-mortalité par rapport à l'association pomalidomide + dexaméthasone (Pd) (étude de phase II avec un risque  $\alpha$  élevé de 20 %, introduction d'une hiérarchie non initialement planifiée),
  - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie permettant d'étayer une amélioration de la qualité de vie chez les patients traités,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation,

EMPLICITI (elotuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EMPLICITI (élotuzumab) est faible dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données de l'étude de phase II, ELOQUENT-3, ayant suggéré une différence de +5,6 mois en médiane de survie sans progression de l'association EMPLICITI (elotuzumab) à pomalidomide et dexaméthasone par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone, comparateur cliniquement pertinent à la date de la réalisation de l'étude,

mais considérant d'autre part :

- le faible niveau de preuve de ces données issues d'une étude de phase II avec un risque alpha élevé de 20 %, qui s'apparente à une preuve du concept et qui doit être confirmée par une étude de phase III,
- la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique actuelle qui ne peut être garantie, compte-tenu du dépôt tardif de la demande de remboursement (AMM de 2019) et l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée de nouveaux médicaments, ainsi que l'utilisation de DARZALEX (daratumumab) à des lignes de traitement plus précoces. De plus, l'association pomalidomide et dexaméthasone considérée comme comparateur pertinent lors de la réalisation de l'étude ELOQUENT-3, n'est plus considérée comme un traitement de choix en 3<sup>ème</sup> ligne et plus,
- le profil de tolérance marqué par la survenue d'infections graves (41,7 % versus 27,3 %),
- l'absence de données robustes sur la qualité de vie,

**la Commission de la Transparence considère que EMPLICITI (elotuzumab) en association à pomalidomide et dexaméthasone n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone.**

## 9.3 Population cible

La population cible d'EMPLICITI (elotuzumab) correspond aux patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018<sup>2</sup>.

Le pourcentage de patients non symptomatiques et donc relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 %. L'incidence des patients nécessitant un traitement serait donc estimée entre 4 354 et 4 626 patients.

Le pourcentage de patients symptomatiques ayant recours à un traitement de 3<sup>ème</sup> ligne peut être approché à l'aide des données issues d'une étude observationnelle réalisée dans 7 pays européens dont la France en 2014. Selon cette étude il serait de 38 %<sup>19</sup>.

Par conséquent, la population cible d'EMPLICITI en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement peut être estimée entre 1 655 et 1 758 patients par an. Il existe aussi potentiellement des patients qui recevront EMPLICITI (elotuzumab) en association au pomalidomide et à la dexaméthasone en 4<sup>ème</sup> ligne et plus, cependant ce nombre de patients ne peut être quantifié.

Au total, la population cible d'EMPLICITI (elotuzumab) en association à pomalidomide et dexaméthasone dans le traitement des patients adultes ayant un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, en faisant l'approximation que la totalité des patients en 3<sup>ème</sup> ligne ont été traités précédemment par lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, en l'absence de données permettant d'estimer ce pourcentage, **serait au maximum de 1 800 patients par an.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>19</sup> Raab MS, Cavo M, Delforge M et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol 2016; 175:66- 76

## 11. Informations administratives et réglementaires

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                          | Date de validation administrative* : 22 février 2022.<br>Date d'examen : 23 novembre 2022.<br>Date d'adoption : 7 décembre 2022.<br>Date d'examen des observations du laboratoire : 18 janvier 2023.                                                                                                                              |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>   | Oui                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Expertise externe</b>                                                | Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Présentations concernées</b>                                         | <b>EMPLICITI 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b><br>– Boîte de 1 flacon (en verre) de 300 mg (CIP : 34009 550 198 0 0)<br><b>EMPLICITI 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</b><br>– Boîte de 1 flacon (en verre) de 400 mg (CIP : 34009 550 198 1 7)                                        |
| <b>Demandeur</b>                                                        | BRISTOL-MYERS SQUIBB                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Liste concernée</b>                                                  | Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>AMM</b>                                                              | Date initiale (procédure d'octroi) : 11/05/2016 (procédure centralisée)<br>Extension d'indication : 23/08/2019                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b> | Liste I<br>Médicament en réserve hospitalière (RH)<br>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) |
| <b>Code ATC</b>                                                         | L01XC23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire